

И.А. Новикова С.А. Ходулева

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ



Для студентов учреждений  
высшего медицинского образования

И.А. Новикова С.А. Ходулева

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

Допущено  
Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия для студентов учреждений  
высшего образования по специальностям  
«Медико-диагностическое дело», «Лечебное дело»



Минск  
«Вышэйшая школа»  
2013

УДК 616.15(075.8)  
ББК 54.11я73  
Н73

Рецензенты: кафедра внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» (кандидат медицинских наук, доцент *Е.В. Зуховицкая*, заведующий кафедрой профессор *В.М. Пырочкин*); кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской онкологии и гематологии УО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» *Н.Н. Климкович*

*Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства*

### **Новикова, И. А.**

Н73 Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И.А. Новикова, С.А. Ходулева. – Минск : Выш. шк., 2013. – 446 с., [4] л. цв. вкл.: ил.  
ISBN 978-985-06-2226-6.

Изложены основные разделы гематологии, включая современные представления о кроветворении, морфологии и функциях клеток крови и костного мозга, вопросы этиологии и патогенеза наиболее встречаемых заболеваний системы крови, приведены новейшие методы диагностики, лечения и контроля эффективности проводимых терапевтических воздействий.

Для студентов учреждений высшего медицинского образования, преподавателей, практикующих врачей.

**УДК 616.15 (075.8)**  
**ББК 54.11я73**

**ISBN 978-985-06-2226-6**

© Новикова М.И., Ходулева С.А., 2013  
© Оформление. УП «Издательство  
“Вышэйшая школа”», 2013

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы гематология прогрессивно развивается. Открылись новые возможности диагностики, основанные на использовании современных иммунологических, молекулярно-генетических и других методов исследований. Достигнуты значительные успехи в области радикального излечения заболеваний системы крови, прежде всего злокачественных опухолей кроветворной ткани. Все это требует качественно нового подхода к подготовке будущих врачей для освоения ими такого сложного предмета, как клиническая гематология.

Существующие в достаточно большом количестве руководства и справочники по гематологии, как правило, слишком объемны, сложны и ориентированы, прежде всего, на врачей-гематологов. Настоящее учебное пособие предназначено для студентов высших медицинских учебных заведений, а также врачей различного профиля, желающих расширить свои знания по клинической гематологии.

Материал, представленный в книге, основан на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по гематологии, а также собственном опыте авторов. Авторы посчитали целесообразным представить информацию в виде двух больших частей: лабораторные методы анализа в гематологии и клиническая гематология. Значительное внимание уделено методологии и трактовке результатов автоматизированных методов анализа крови и других современных методических подходов, таких как цитохимические и цитогенетические исследования, иммунофенотипирование. Без этих методов невозможно распознавание характера поражения кроветворной системы.

В разделе «Клиническая гематология» приводятся клиническая картина, диагностика и лечение наиболее часто встречающихся заболеваний крови в соответствии с программой обучения в высших медицинских учебных заведениях.

Каждая глава построена по общему плану: современная классификация, этиология и патогенез заболевания, клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение. Существенное внимание уделено изложению патофизиологических процессов как основе диагностики и лечения. При этом авторы исходили из того, что без знания механизмов развития и течения заболеваний на молекулярном уровне невозможно формирование правильного клинического мышления.

При описании различных нозологических форм заболеваний кроветворной системы авторы постарались раскрыть суть диагностического процесса, последовательность проведения обследования, постановки диагноза и обоснованности назначаемых лечебных мероприятий.

В приложении приведены общепринятые гематологические величины, осуществляющие информационную связь между отдельными главами.

Выражаем глубокую благодарность сотрудникам гематологического участка клинико-диагностической лаборатории отделения гематологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины человека» (г. Гомель), а также всему коллективу кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» за помощь в подготовке книги. Все критические замечания и пожелания будут восприняты авторами с благодарностью.

*Авторы*

---

# ЧАСТЬ I. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГЕМАТОЛОГИИ

---

## Глава 1. КОСТНОМОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ

*Кроветворный* (или *красный*) *костный мозг* (КМ) у взрослого человека является единственным кроветворным органом и располагается в губчатых костях скелета и в эпифизах трубчатых костей. Сосудистая сеть КМ образуется двумя источниками: центральной артерией кости и множественными кортикальными артериями, пронизывающими наружную пластинку кости. Концевые капилляры этих двух сосудистых систем соединяются и образуют костномозговые синусы. Кроветворение в норме происходит островками, которые локализуются на костномозговых балках вне сосудистых синусов и состоят из определенного вида клеток. Так, развитие эритроцитов происходит в эритробластных стровках, состоящих из центрально расположенного макрофага и окружающих его эритроидных клеток на разных стадиях созревания, причем островки концентрируются непосредственно напротив синуса. Развитие гранулоцитов происходит в островках, локализуемых в отдалении от синусов, а по мере созревания клетки передвигаются ближе к стенке венозного синуса.

Критическое значение для размножения и дифференцировки кроветворных клеток имеет строма костного мозга (так называемое «стромальное микроокружение»). Она состоит из клеток и экстрацеллюлярного матрикса. К *стромальным клеткам* относят ретикулярные клетки, остеобласты, фибробласты и фиброциты, эндотелиальные и жировые клетки.

*Ретикулярные клетки* имеют размер 18–30 мкм. Ядро круглое или овальное, структура ядра ажурная, иногда неравномерно-нитчатая и напоминает ядро моноцита, может содержать 1–2 ядрышка. Цитоплазма обильная, чаще всего с нерезко очерченными границами, нередко отростчатая, окрашивается в светло-голубой или серовато-голубой цвет, иногда содержит пылевидную азурофильную зернистость. В норме эти клетки в пунктате костного мозга содержатся в небольшом количестве.

*Фибробласты (фиброциты)* имеют веретенообразную форму; цитоплазма базофильная, по полюсам вытянута в виде хвостов с нечеткими границами. Ядро округлой формы, определяются нуклеолы.

*Остеобласты* – клетки до 20–25 мкм удлиненной или неправильной формы, ядро овальное, расположено эксцентрично, цитоплазма серо-голубая.

*Эндотелиальные клетки* в мазках костного мозга представлены в виде тяжей, в которых содержатся ядра вытянутой формы.

*Жировые клетки* имеют диаметр до 40 мкм, маленькое эксцентрично расположенное ядро, бесцветную цитоплазму (при окраске суданом в ней определяется жир).

**Экстрацеллюлярный матрикс** образуется в результате секреции клетками стромы. Компоненты экстрацеллюлярного матрикса (фибронектин, коллагены, ламинин, тромбоспондин) являются адгезивными белками для кроветворных клеток, а также обеспечивают связывание и аккумуляцию ростовых факторов (гликозаминогликаны).

Клетки стромы и внеклеточный матрикс образуют сеть, в которой располагаются кроветворные элементы. При этом гемопоэтические клетки находятся в тесном контакте с клетками стромы. Такой контакт (гранулоцитопоэтических клеток – с фибробластами и адипоцитами, а эритропоэтических клеток – с макрофагами) необходим для индукции пролиферативного процесса кроветворных клеток. Кроме того, стромальные клетки вырабатывают растворимые гемопоэтические факторы роста (колониестимулирующие факторы, ИЛ-6, ИЛ-7 и др.), обеспечивающие оптимальные условия для пролиферации и дифференцировки клеток крови. Функциональные и структурные изменения стромального микроокружения могут быть причиной нарушения кроветворной функции КМ.

## 1.1. Клетки кроветворной ткани и их производные

Для поддержания стабильного количества клеток в периферической крови костный мозг должен ежедневно продуцировать около  $10^{10}$  клеток. Такая возможность обеспечивается существованием клеток, обладающих способностью к интенсивной и длительной пролиферации, а также к дифференцировке в неделящиеся клетки крови. Их называют **гемопоэтические стволовые клетки** (ГСК). Морфологически ГСК не идентифицируются (напоминают малый лимфоцит), поэтому их выявляют по наличию поверхностных дифференцировоч-



ных антигенов с помощью моноклональных антител. Характерным маркером ГСК является *CD34*. Эта молекула определяется также на клетках-предшественницах миелопоэза и играет важную роль в их адгезии к стромальным элементам костного мозга. По мере дифференцировки экспрессия *CD34* на кроветворных клетках уменьшается, а полностью дифференцированные клетки вовсе теряют этот маркер. Общее содержание *CD34*<sup>+</sup>-клеток в КМ составляет 1–4% (гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественницы).

В настоящее время считается, что ГСК полипотентны, т.е. могут дифференцироваться во все без исключения линии гемопоэза. Направление дифференцировки в значительной степени зависит от особенностей микроокружения.

Существование гемопоэтических стволовых клеток и их полипотентность доказана оригинальными научными исследованиями:

- показано, что костномозговые клетки, введенные летально облученным мышам, мигрируют в селезенку и там пролиферируют, образуя колонии. Эти колонии, образованные из одной стволовой клетки (колониобразующая единица селезенки – КОЕ-С), могут быть представлены любым типом клеток – эритроидными, гранулоцитарными, мегакариоцитарными или смешанными;

- при облучении клонообразующей клетки возникающая в ней хромосомная перестройка обнаруживается впоследствии во всех линиях кроветворных клеток (эритроцитах, гранулоцитах, моноцитах-макрофагах, мегакариоцитах, лимфоцитах);

- генетическое маркирование ГСК (введение чужеродной ДНК-последовательности в геном) позволяет обнаружить клетки с таким маркером в различных лимфоидных и лимфо-миелоидных органах – тимусе, КМ, селезенке, лимфатических узлах, что указывает на общего предшественника.

Изначально предполагалось, что ГСК являются бессмертными, т.е. обладают способностью к постоянному самоподдержанию собственной популяции, и число их делений не лимитировано. Однако впоследствии такая точка зрения подверглась критике, и в настоящее время большинством ученых признается, что ГСК обладают высоким, но ограниченным пролиферативным потенциалом (приблизительно 50 клеточных делений). Они вступают в пролиферацию независимо от запроса организма, а направление дифференцировки определяется существующими потребностями в клетках той или иной линии. В результате деления ГСК образуются дочерние



клетки, которые сохраняют полипотентность. При этом возможны два варианта:

- обе дочерние клетки становятся коммитированными в сторону одного ростка кроветворения;
- происходит «асимметрия» деления, вследствие чего образуется одна коммитированная клетка-предшественница, а вторая – полипотентная клетка-предшественница гемопоэза. Последняя может вновь вернуться в состояние покоя. Этот феномен назван *квантовым митозом*. Как регулируется квантовый митоз в настоящее время не изучено; предполагается важнейшая роль костномозговой стромы и микроокружения (за счет воздействия ростостимулирующих гормонов, цитокинов и т.д.).

С определенной условностью схему дифференцировки ГСК можно представить следующим образом: ГСК → полипотентные гемопоэтические клетки-предшественницы → унипотентные клетки-предшественницы → пролиферирующие клетки гемопоэза → зрелые клетки.

*Пролиферирующие клетки гемопоэза* – это молодые клетки, способные к делению. Их количество составляет 2–10% от всех клеток гемопоэза. Следует подчеркнуть, что эти клетки, в отличие от ГСК и полипотентных гемопоэтических клеток-предшественниц, являются морфологически распознаваемыми, т.е. подлежат подсчету при гематологических исследованиях.

Созревание (дифференцировка) молодых клеток происходит параллельно с пролиферацией (размножением). Пролиферация осуществляется митотическим путем: в процессе деления (митоза) генетический материал равномерно распределяется между дочерними генерациями. Созревание клетки происходит между митозами и сопровождается синтезом белков, обладающих специфической рецепторной или ферментативной активностью и определяющих уровень ее дифференцировки. При этом замедляется синтез ДНК вплоть до его прекращения.

На поздних этапах происходит созревание клеток без пролиферации (так называемый *непролиферативный пул*). В итоге образуются *зрелые клетки* (составляют около 90% всей популяции гемопоэтических клеток), которые выходят в периферическую кровь, для чего им необходимо преодолеть барьер в виде стенки сосудистого синуса. Эта преграда состоит из трех слоев: с внутренней стороны синуса – базальная мембрана, затем слой эндотелиальных клеток, к которым снаружи вплотную примыкают адвентициальные клетки и мегакариоциты.

Под давлением растущих островков кроветворной ткани в эндотелиальных клетках временно образуются так называемые «миграционные поры» – узкие отверстия диаметром 1–1,2 мкм, через которые зрелые клетки проникают внутрь синусов. Для прохождения через такие отверстия клетки должны обладать эластичной мембраной, способностью к деформации без повреждения и быстрому восстановлению формы. Считается, что наличие этих свойств определяет зрелость клеток и их избирательную способность к выходу из костного мозга.

На пути к эндотелиальной стенке клеткам крови приходится проходить иногда и сквозь другие клеточные элементы, например мегакарициты. Такое прохождение одних клеточных элементов сквозь другие получило название *эмпириополизиса*. Физиологический смысл его пока еще изучен мало. Не исключено, что в процессе эмпириополизиса клетки обмениваются некими сигналами, необходимыми для их метаболизма. Особое значение этот процесс имеет для эритропоэза. Зафиксировано, что в ряде случаев именно во время эмпириополизиса оксифильных нормоцитов через мегакарициты и эндотелиальные клетки происходит их денуклеация.

## 1.2. Эритропоэз

Красный росток гемопоэза (эритроидные клетки всех стадий развития) принято называть *эритроном*. Выделяют следующие этапы дифференцировки клеток в эритроне (Г.И. Козинец, 2004):

- ранние предшественники клеток эритроидного ряда (в их числе нечувствительные и чувствительные к эритропоэтину);
- морфологически идентифицируемые синтезирующие гемоглобин ядродержащие клетки (пролиферирующие и непролиферирующие);
- ретикулоциты и эритроциты.

Первой морфологически распознаваемой клеткой эритрона является эритробласт. Дальнейшие этапы созревания эритроидного ростка следующие: эритробласт → пронормобласт → нормобласт базофильный → нормобласт полихроматофильный → нормобласт оксифильный → ретикулоцит → эритроцит (рис. 1.1). Эритробласты, пронормобласты и нормобласты, включая полихроматофильные, составляют пролифери-

рующий пул эритроидного ростка, а оксифильные нормобласты и ретикулоциты созревают без деления и образуют непролиферирующий пул. Для созревания эритроидных клеток требуется непосредственный контакт с макрофагами КМ. Последние обеспечивают доставку железа в эритробласты, выделяют необходимые ростовые факторы, а также могут осуществлять фагоцитоз ядер, выталкиваемых из оксифильных нормобластов.

Основным событием эритропоэза является синтез гемоглобина, который начинается уже на стадии пронормобласта. Синтез гемоглобина в свою очередь контролирует синтез ДНК: чем больше гемоглобина в цитоплазме нормобласта, тем медленнее происходит синтез ДНК. Содержание гемоглобина 13,5 пг является критической величиной – синтез ДНК полностью прекращается, клетка выключается из митотического цикла, дальнейшее созревание идет без деления. При нормобластическом эритропоэзе это происходит на стадии оксифильного нормобласта, при этом ядро становится маленьким, пикнотическим и выталкивается из клетки, которая переходит в следующую стадию – костномозговой ретикулоцит.

Кроме вышеописанного, в нормальном эритропоэзе работает и другой механизм созревания эритроцитов. В небольшом количестве клеток (5–10%) нарушается внутриклеточный обмен, в результате чего они не заканчивают свой цикл дифференцировки до зрелого эритроцита и гибнут в КМ. Внутрикостномозговое разрушение ядросодержащих эритроидных предшественников называют *неэффективным эритропоэзом*. Физиологическое значение неэффективного эритропоэза до конца не ясно. Возможно, таким образом осуществляется регуляция равновесия в системе эритрона при изменяющихся условиях существования организма. При различных анемиях доля неэффективного эритропоэза может увеличиваться, проявляясь на любой стадии дифференцировки эритроидных клеток. Так, при дефиците витамина В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты неэффективный эритропоэз наблюдается со стадии эритробласта, который вследствие десинхронизации созревания цитоплазмы и ядра превращается в мегалобласт. Для измерения величины неэффективного эритропоэза можно использовать цитохимический метод определения полисахаридов в эритроидных ядросодержащих клетках костного мозга (*PAS*-реакция). Функционально полноценные эритроидные предшественники *PAS*-положительных веществ не содержат. Поэтому у здорового человека содержание в костном мозге *PAS*-положительных эритроидных предшественников не превышает 10%.

Из одного эритробласта в результате митозов появляется от 16 до 32 ретикулоцитов. Продолжительность цикла от эритробласта до ретикулоцита составляет от 3–4 до 5–7 дней. Ретикулоцит созревает сначала в пределах КМ (приблизительно 2–3 дня), а затем уже более зрелые ретикулоциты переходят в периферическую кровь. В ретикулоцитах ранних стадий созревания (сразу после выталкивания ядра из цитоплазмы нормобласта) ДНК не обнаруживается, но остаются РНК-содержащие структуры (полирибосомы и отдельно лежащие рибосомы), остатки митохондрий и сетчатого аппарата Гольджи, сохраняется способность к синтезу гемоглобина. По мере созревания в ретикулоците исчезают полирибосомы, происходит экзоцитоз митохондрий, на конечных стадиях ретикулоцит теряет способность синтезировать гемоглобин. На этой стадии созревания ретикулоциты появляются в периферической крови, где в течение 24–30 ч превращаются в зрелые эритроциты. Наличие в ретикулоцитах комплекса рибосом и долгоживущих матричных РНК (*substantia reticulofilamentosa*) позволяет проводить их идентификацию с использованием специальных методов окрашивания (см. подраздел 4.3.7).

В норме клеточные элементы эритропоэза размножаются чрезвычайно интенсивно. За сутки в КМ образуется до  $2 \cdot 10^{11}$  эритроидных клеток.

*Регуляция эритропоэза* на самых ранних этапах контролируется медиаторами, продуцируемыми стромальными элементами костного мозга – ГМ-КСФ и фактором стволовых клеток. Их ростостимулирующий эффект потенцируется ИЛ-3, который вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Дальнейшая пролиферация и созревание клеток эритрона (последние 8–10 делений) контролируются эритропоэтином.

*Эритропоэтин* – гликопротеин с молекулярной массой 32–36 kD. Примерно 90% эритропоэтина синтезируется в клетках капилляров почечных клубочков и до 10% продуцируется клетками печени. В последние годы установлено, что в небольших количествах эритропоэтин синтезируется астроцитами нервной ткани, где выполняет нейропротективную роль при гипоксических и ишемических поражениях головного мозга. Основным фактором, стимулирующим биосинтез эритропоэтина, является гипоксия. Установлено, что в условиях гипоксии любого генеза уровень эритропоэтина в плазме повышается в 100–1000 раз (в норме составляет около 0,01–0,03 МЕ/мл). Синтез гормона регулируется вегетативной нервной системой (сим-

патические нервы активируют его выработку, парасимпатические – угнетают) и рядом гормонов. Соматотропин, АКТГ, пролактин, тироксин, глюкокортикоиды и тестостерон усиливают продукцию эритропоэтина и его стимулирующее действие на кроветворение. Эстрогены угнетают его образование и стимулирующее действие на гемопоэз. Следует отметить, что эритропоэтин индуцирует не только эритроидную, но и мегакариоцитарную дифференцировку и пролиферацию.

Зрелые эритроциты в норме у взрослых людей имеют срок жизни 100–120 дней, у доношенных новорожденных детей – 60–70 дней, а у недоношенных – 35–50 дней. На исходе этого срока снижается активность ферментов эритроцитов, уменьшается способность клетки к обратимой деформации, увеличивается чувствительность к оксидантным воздействиям. Деструкция стареющих эритроцитов происходит большей частью (90%) путем фагоцитоза клетками макрофагальной системы преимущественно в селезенке. Меньшее значение имеют лизис и фрагментация клеток внутри сосудов. Разрушение эритроцитов приводит к высвобождению свободного *Hb* в плазму, где он связывается с гаптоглобином, что обеспечивает поступление железа на переработку в ретикулоэндотелиальную систему и активацию деградации гема. Поэтому при всех видах гемолиза обнаруживается снижение содержания гаптоглобина в плазме крови (см. гл. 13). Порфириновое кольцо гема превращается в биливердин, а затем в билирубин (увеличение свободного билирубина в сыворотке также служит признаком гемолиза). Глобин под действием протеолитических ферментов разрушается до аминокислот. Двухвалентное железо гемоглобина окисляется в трехвалентное и в форме ферритина откладывается в макрофагах, образуя резерв железа, либо повторно используется для синтеза гемоглобина. В физиологических условиях число разрушающихся эритроцитов равно числу вновь генерируемых, благодаря чему постоянно сохраняется их определенное количество в периферической крови.

### 1.3. Гранулоцитопоз

Схематически дифференцировку гранулоцитов можно представить следующим образом: ГСК → полипотентные гемопоэтические клетки-предшественницы миелопоэза → унипо-

тентные клетки-предшественницы гранулоцитопоэза → клетки-предшественницы нейтрофилопоэза (аналогично – эозинофилов, базофилов) → миелобласт → промиелоцит → миелоцит → метамиелоцит → палочкоядерный нейтрофил (эозинофил, базофил) → сегментоядерный нейтрофил (эозинофил, базофил) (см. рис. 1.1).

Первой морфологически распознаваемой клеткой гранулоцитарного ростка КМ является *миелобласт*. На стадии позднего миелобласта-промиелоцита в клетках нейтрофильного ряда начинается формирование гранул. Первыми образуются азурофильные гранулы (первичные), которые получили такое название вследствие способности окрашиваться азуром *A*, так как содержат кислые мукополисахариды. При окраске по Романовскому – Гимзе они приобретают красно-пурпурный цвет. В процессе созревания клетки гранулы теряют метахромазию, и в зрелых нейтрофилах имеют фиолетовое окрашивание.

*Гранулы* – это лизосомы, содержащие ферменты и другие биологически активные вещества. Основным маркером первичных гранул является пероксидаза, кроме того, там содержатся бактерицидные белки – эластаза, кислая фосфатаза, арилсульфатаза, катепсин *G*, лизоцим, дефензины и др.

На стадии миелоцита появляются специфические (вторичные) гранулы. Они имеют малые размеры, в результате чего как бы сливаются, создавая розовый фон цитоплазмы. В отличие от азурофильных гранул они не окрашиваются азуром *A*, не содержат миелопероксидазу и кислую фосфатазу, но в них обнаруживается щелочная фосфатаза и лактоферрин (являются маркерами вторичных гранул), а также катионный белок кателицидин; транскобаламин, фибронектин, лизоцим, коллагеназа, витронектин и др.

В настоящее время доказано существование еще одного типа нейтрофильной зернистости – третичных гранул, в состав которых входит желатиназа. Биосинтез желатиназы происходит преимущественно в палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилах, независимо от специфических гранул. Желатиназа рассматривается как маркер циркулирующих нейтрофилов.

Миелобласты, промиелоциты и часть миелоцитов (более крупные – материнские) являются активно пролиферирующими клетками. Дальнейшую дифференцировку гранулоциты проходят без деления, в составе непролиферативного пула костного мозга (метамиелоциты, палочко- и сегментоядер-

ные). В сутки образуется равное количество гранулоцитов пролиферирующего и непролиферирующего пула (по  $0,85 \cdot 10^9$  клеток на 1 кг массы тела).

Количество митотических циклов, которые проходят пролиферирующие клетки миелоидного ростка, зависит от потребностей организма. Существует физиологический механизм временного выхода части миелоцитов из митотического цикла (переход из  $G_1$ -фазы в  $G_0$ -фазу). При обычном запросе на гранулоциты миелобласт делится 4–6 раз, созревая в миелоцит, а последний проходит 2 митотических цикла до выхода из пролиферативного пула. При повышенных запросах организма (например, при бактериальной инфекции) число митотических циклов в этой стадии дифференцировки может увеличиться до 4, что и обеспечивает дополнительную продукцию гранулоцитов.

Нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты имеют сходные модели пролиферации, дифференцировки, хранения и выхода в кровь, однако наиболее подробно эти процессы изучены у нейтрофилов.

Процесс формирования зрелого *нейтрофила* из миелобласта осуществляется в КМ в течение 10–13 дней. При повышенных потребностях организма этот процесс может значительно ускоряться. После созревания палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы не покидают сразу КМ, а сохраняются в синусах в течение 4–5 дней перед выходом в сосудистое русло. Эти клетки составляют так называемый *костномозговой гранулоцитарный резерв*, который по численности почти в 30 раз превышает число циркулирующих лейкоцитов. Клетки костномозгового резерва каждые 3–5 дней обновляются.

От полноценности костномозгового резерва часто зависит исход заболевания. При бактериальных инфекциях мобилизация лейкоцитов из костномозгового резерва обеспечивает быстрое развитие нейтрофилеза. В случаях длительно текущих тяжелых воспалительных процессов костномозговой резерв может истощаться, что проявляется нормализацией или снижением абсолютного количества лейкоцитов с одновременным сдвигом формулы влево и служит признаком неблагоприятного прогноза.

Процесс проникновения нейтрофилов из синусов КМ в сосудистое русло является активным и осуществляется благодаря способности нейтрофилов к амебоидному движению, изменению формы и выделению протеолитических ферментов, уменьшающих вязкость основного вещества соединительной ткани.



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Список сокращений.....	5
<b>ЧАСТЬ I. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГЕМАТОЛОГИИ.....</b>	<b>7</b>
<b>Глава 1. Костномозговое кроветворение .....</b>	<b>7</b>
1.1. Клетки кроветворной ткани и их производные .....	8
1.2. Эритропоэз .....	11
1.3. Гранулоцитопоэз .....	15
1.4. Лимфоцитопоэз .....	21
1.5. Моноцитопоэз .....	25
1.6. Тромбоцитопоэз .....	26
<b>Глава 2. Особенности морфологии и функции клеток крови и костного мозга .....</b>	<b>28</b>
2.1. Эритроциты .....	29
2.2. Гранулоциты.....	31
2.3. Лимфоциты.....	37
2.4. Моноциты .....	39
2.5. Тромбоциты .....	41
<b>Глава 3. Количественные изменения клеток крови .....</b>	<b>42</b>
<b>Глава 4. Методы лабораторного анализа системы крови .....</b>	<b>47</b>
4.1. Преаналитический этап при проведении гематологических исследований .....	48
4.1.1. Взятие биологического материала .....	49
4.1.2. Доставка, хранение и подготовка проб к исследованию .....	51
4.1.3. Приготовление мазков крови .....	52
4.2. Автоматические методы анализа крови .....	54
4.3. Лабораторные методы оценки эритроидных клеток .....	59
4.3.1. Определение уровня гемоглобина .....	59
4.3.2. Подсчет количества эритроцитов .....	62
4.3.3. Гематокрит .....	63
4.3.4. Определение размеров эритроцитов.....	64
4.3.5. Индексы эритроцитов.....	65

4.3.6. Оценка морфологии эритроцитов . . . . .	70
4.3.7. Подсчет количества ретикулоцитов . . . . .	75
4.3.8. Ядросодержащие клетки эритроцитарного ряда . . . . .	78
4.3.9. Резистентность эритроцитов . . . . .	79
4.3.10. Скорость оседания эритроцитов . . . . .	81
4.4. Лабораторные методы оценки лейкоцитов . . . . .	83
4.4.1. Подсчет количества лейкоцитов в периферической крови . . . . .	83
4.4.2. Подсчет лейкоцитарной формулы . . . . .	84
4.4.3. Дегенеративные формы лейкоцитов . . . . .	87
4.4.4. Наследственные аномалии морфологии лейкоцитов . . . . .	88
4.5. Лабораторные методы оценки тромбоцитов . . . . .	91
4.5.1. Подсчет количества тромбоцитов в периферической крови . . . . .	91
4.5.2. Тромбоцитарные индексы . . . . .	92
4.6. Контроль качества гематологических исследований . . . . .	93
<b>Глава 5. Цитологическое исследование пунктата костного мозга . . . . .</b>	<b>96</b>
5.1. Особенности преаналитического этапа . . . . .	96
5.2. Подсчет миелокариоцитов и мегакариоцитов . . . . .	97
5.3. Морфологическое исследование костного мозга, подсчет миелограммы . . . . .	99
<b>Глава 6. Цитохимические исследования клеток крови и костного мозга . . . . .</b>	<b>107</b>
<b>Глава 7. Иммунофенотипирование в гематологической практике . . . . .</b>	<b>115</b>
7.1. Методика проведения иммунофенотипирования . . . . .	119
7.2. Контроль качества иммунофенотипических исследований . . . . .	122
7.3. Применение иммунофенотипирования в гематологии . . . . .	123
<b>Глава 8. Цитогенетические исследования в гематологии . . . . .</b>	<b>125</b>
<b>ЧАСТЬ II. КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ . . . . .</b>	<b>129</b>
<b>Глава 9. Общая характеристика анемий . . . . .</b>	<b>129</b>
9.1. Основные синдромы при анемиях . . . . .	130
9.2. Общие принципы диагностики анемий . . . . .	132

<b>Глава 10. Железодефицитная анемия</b> . . . . .	134
10.1. Регуляция метаболизма железа. . . . .	136
10.2. Причины дефицита железа . . . . .	145
10.3. Клиническая картина . . . . .	149
10.4. Диагностика . . . . .	150
10.5. Дифференциальная диагностика . . . . .	152
10.6. Лечение . . . . .	154
<b>Глава 11. Анемия хронического заболевания</b> . . . . .	159
<b>Глава 12. Сидероахрестические анемии</b> . . . . .	165
<b>Глава 13. Гемолитические анемии</b> . . . . .	173
13.1. Гемоглинопатии . . . . .	178
13.1.1. Талассемии . . . . .	178
13.1.2. Серповидноклеточная анемия . . . . .	186
13.2. Наследственный сфероцитоз . . . . .	193
13.3. Ферментопатии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. . . . .	202
13.4. Пароксизмальная ночная гемоглинурия. . . . .	209
13.5. Иммунные гемолитические анемии. . . . .	214
13.5.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия . . . . .	217
13.5.2. Лекарственные иммунные гемолитические анемии . . . . .	227
<b>Глава 14. Мегалобластные анемии</b> . . . . .	229
14.1. В <sub>12</sub> -дефицитная анемия . . . . .	230
14.2. Фолиево-дефицитная анемия . . . . .	237
14.3. Клиническая картина мегалобластных анемий . . . . .	242
14.4. Диагностика мегалобластных анемий . . . . .	244
14.5. Дифференциальная диагностика мегалобластных анемий. . . . .	247
14.6. Лечение мегалобластных анемий. . . . .	250
<b>Глава 15. Апластические анемии</b> . . . . .	251
15.1. Апластическая анемия Фанкони. . . . .	258
15.2. Врожденный дискератоз . . . . .	260
15.3. Анемия Швахмана – Даймонда – Оски . . . . .	262
15.4. Анемия Блекфана – Даймонда . . . . .	263
15.5. Ретикулярный дисгенез . . . . .	264

<b>Гла в а 16. Наследственные дизэритропоэтические анемии</b> . . . . .	264
<b>Гла в а 17. Общая характеристика гемобластозов</b> . . . . .	267
<b>Гла в а 18. Острые лейкозы</b> . . . . .	275
18.1. Клиническая картина . . . . .	280
18.2. Диагностика . . . . .	284
18.3. Дифференциальная диагностика . . . . .	289
18.4. Лечение . . . . .	290
<b>Гла в а 19. Хронические миелопролиферативные заболевания</b> . . . . .	294
19.1. Хронический миелолейкоз . . . . .	295
19.2. Истинная полицитемия . . . . .	304
19.3. Первичный миелофиброз . . . . .	311
19.4. Эссенциальная тромбоцитемия . . . . .	316
<b>Гла в а 20. Миелодиспластические синдромы</b> . . . . .	319
<b>Гла в а 21. Лимфопролиферативные заболевания</b> . . . . .	332
21.1. Хронический лимфолейкоз . . . . .	332
21.2. Волосатоклеточный лейкоз . . . . .	343
21.3. Т-клеточный хронический лимфолейкоз . . . . .	346
21.4. Парапρωтеинемические гемобластозы . . . . .	347
21.4.1. Множественная миелома . . . . .	348
21.4.2. Макроглобулинемия Вальденстрема . . . . .	365
21.5. Лимфома Ходжкина . . . . .	368
<b>Гла в а 22. Лейкемоидные реакции</b> . . . . .	380
<b>Гла в а 23. Агранулоцитоз</b> . . . . .	384
Приложения . . . . .	392
1. Обучающие тесты к практическим занятиям . . . . .	392
2. Технология выполнения некоторых гематологических методов . . . . .	411
3. Референтные значения гематологических показателей . . . . .	422

4. Лабораторные характеристики различных вариантов ОЛ .....	428
5. CALGB-программа химиотерапии ОЛЛ.....	431
6. Основные схемы химиотерапии при множественной миеломе.....	433
7. Критерии эффективности лечения больных множественной миеломой (SWOG).....	438
Рекомендуемая литература.....	440

Учебное издание

**Новикова** Ирина Александровна  
**Ходулева** Светлана Александровна

## **КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ**

Учебное пособие

Редактор *В.В. Такушевич*  
Художественный редактор *В.А. Ярошевич*  
Технический редактор *Н.А. Лебедевич*  
Корректоры *Т.В. Кульнис, Е.З. Липень*  
Компьютерная верстка *А.И. Стебули*

Подписано в печать 16.04.2013. Формат 84×108/32. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times New Roman». Офсетная печать. Усл. печ. л. 23,52 + 0,21 цв. вкл.  
Уч.-изд. л. 25,5. Тираж 500 экз. Заказ 833.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».  
ЛИ № 02330/0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.  
e-mail: market@vshph.com <http://vshph.com>

Филиал № 1 открытого акционерного общества «Красная звезда».  
ЛП № 02330/0494160 от 03.04.2009. Ул. Советская, 80, 225409, Барановичи.