

Оглавление

Авторы	8
Предисловие редакторов перевода	10
Предисловие	11
Благодарности	12
Список сокращений	13
Глава 1. Гемопоз. Развитие клеток крови (Стивен Дж. Эмерсон)	17
Введение	17
Гемопоз у эмбриона и плода	19
Гемопоз во взрослом организме	22
Модель гемопоза стволовых клеток	34
Клиническое использование гемопоэтических факторов роста	38
Глава 2. Клинический подход к пациентам с гематологическими проблемами (Фред Дж. Шиффман)	43
Глава 3. Эритроциты (Майкл Дж. Роуз, Нэнси Берлинер)	71
Структура и функции эритроцита	71
Клиническая патофизиология анемии	75
Дифференциальная диагностика гипопролиферативной анемии	86
Анемия с ретикулоцитозом	101
Глава 4. Лейкоциты (Алан Дж. Розмарин)	123
Нейтрофилы	123
Аномалии гранулоцитов	128
Нарушение функции нейтрофилов	129
Нарушение локомоции нейтрофилов и захвата ими микроорганизмов	129
Нарушение бактерицидной активности	132
Нейтрофилия	132
Нейтропения	134
Эозинофилы	135
Базофилы	135
Моноциты	136
Лимфоциты	137
В-лимфоциты	138
Образование антител	139
Т-лимфоциты	142
Лимфоцитарные нарушения	145
Глава 5. Тромбоциты (Эрик М. Мазур)	149
Образование и кинетика тромбоцитов	150
Структура тромбоцитов	153
Функции тромбоцитов	154
Лабораторные исследования	156
Тромбоцитопатии	161
Тромбоцитопении	167

Переливание тромбоцитов	173
Тромбоцитоз	183
Глава 6. Гемостаз и тромбоз (Анджеллина К. А. Карвальхо)	191
Нормальный гемостаз	191
Нарушения гемостаза	214
Нарушения тромбообразования	253
Глава 7. Недостаточность костного мозга, апластическая анемия (Даниель Е. Данн)	283
Приобретенная апластическая анемия	283
Приобретенная парциальная красноклеточная аплазия	290
Приобретенная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура	293
Агранулоцитоз и другие нейтропенические синдромы	293
Наследственные синдромы недостаточности костного мозга	301
Глава 8. Трансплантация стволовых клеток (Митчелл Е. Горовиц, Синтия Е. Данбар)	307
Введение	307
Аллогенная трансплантация	309
Аутологичная трансплантация	327
Глава 9. Злокачественные опухоли кроветворной ткани (Лоуренс Н. Шулман)	335
Молекулярные основы возникновения злокачественных опухолей кроветворной ткани	335
Острые лейкозы	336
Миелопролиферативные заболевания	343
Миелодиспластические синдромы	347
Лимфомы	349
Глава 10. Гематологические проявления ВИЧ-инфекции (Бхарат Рамратнан, Джанги Парамесваран, Тимоти П. Фланиган, Джеймс А. Хокси)	365
Патология клеток красной крови	366
Патология клеток белой крови	371
Патология тромбоцитов	372
Патология свертывания	374
Злокачественные опухоли кроветворной ткани	375
Глава 11. Клиническая лабораторная гематология (Питер Мак-Федран, Натали Ортоли-Дрю)	379
Приложение 1. Эритроцитарные индексы	425
Приложение 2. Время жизни клеток крови	426
Приложение 3. Порфирии	427
Приложение 4. Морфологические характеристики лейкоцитов (окраска по Райту)	428
Предметный указатель	432

Эритроциты

Майкл Дж. Роуз, Нэнси Берлинер

Структура и функции эритроцита

Общие положения

Эритроцит является высокоспециализированной клеткой, основная задача которой состоит в транспорте кислорода из легких в ткани и двуокиси углерода (CO_2) — обратно в легкие. Клетка имеет форму двояковогнутого диска, что обеспечивает наибольшую площадь поверхности газообмена. Диаметр эритроцита составляет 8 мкм, однако особенности клеточного скелета и структуры мембраны позволяют ему претерпевать значительную деформацию и проходить через капилляры с просветом в 2–3 мкм. Такая способность к деформации обеспечивается за счет взаимодействия между белками мембраны (сегмент 3 и гликофорин) и цитоплазмы (спектрин, анкирин и белок 4.1) (рис. 3.1). Дефекты этих белков ведут к морфологическим и функциональным нарушениям эритроцитов (табл. 3.1). Зрелый эритроцит не имеет цитоплазматических органелл и ядра и поэтому

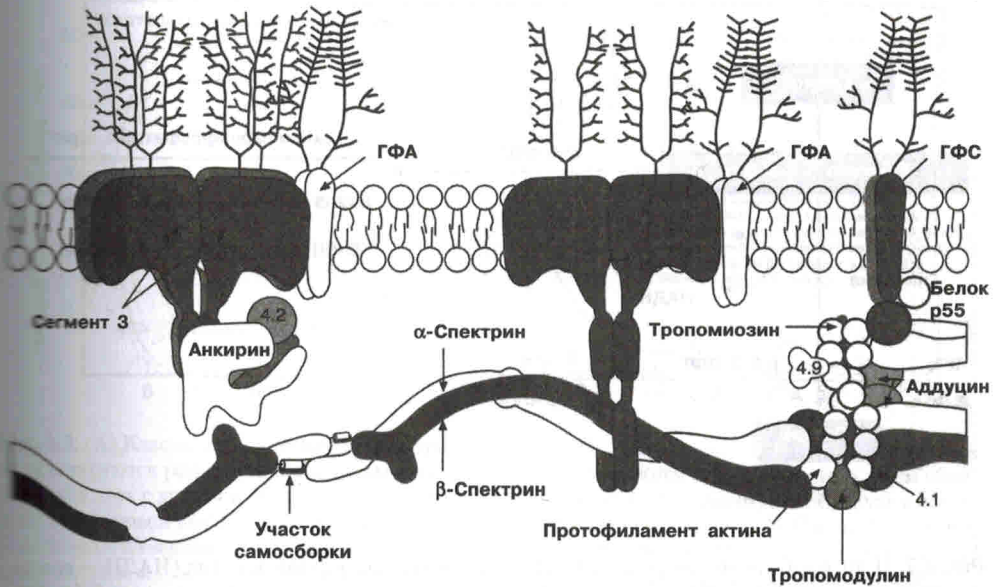


Рис. 3.1. Структура мембраны эритроцита. ГФА — гликофорин А; ГФС — гликофорин С. (Из: Handin R. I., Sussel T. P., Lux S. G. eds. Blood: Principles and Practice of Hematology, Philadelphia, B. Lippincott, 1995: 1726.)

ТАБЛИЦА 3.1. Наследственная патология мембраны эритроцита

Патологическое состояние	Дефектный белок	Способ наследования
Сфероцитоз	Спектрин, анкирин Сегмент 3, белок 4.2	Аутосомно-доминантный Рецессивный (редкий)
Эллиптоцитоз	Спектрин	Аутосомно-доминантный
Пиропойкилоцитоз	Белок 4.1 Спектрин	Рецессивный (редкий) Рецессивный
Стоматоцитоз	Дефект проницаемости Na^+	Аутосомно-доминантный

не способен к синтезу белков и липидов, окислительному фосфорилированию и поддержанию реакций цикла трикарбоновых кислот. Он получает большую часть энергии через анаэробный путь Эмбдена-Мейергофа и сохраняет ее в виде АТФ. В зависимости от степени окислительной стимуляции через гексозомоно-фосфатный шунт отводится соответствующее количество глюкозы с образованием восстановленных соединений (глутатион и никотинамидадениндинуклеотид-фосфат [НАДФН]) (рис. 3.2).

Приблизительно 98 % массы белков цитоплазмы эритроцита составляет гемоглобин (НЬ), молекула которого связывает и транспортирует кислород. Гемоглобин представляет собой гетеродимерный тетрамер, состоящий из двух цепей глобина типа α и двух цепей другого типа (β , γ или δ), соединенных с четырьмя молекулами гема. Гем — это молекула протопорфирина IX, связанная с атомом железа. Каждый тетрамер гемоглобина может обратимо связывать и транспортировать не более четырех молекул кислорода.

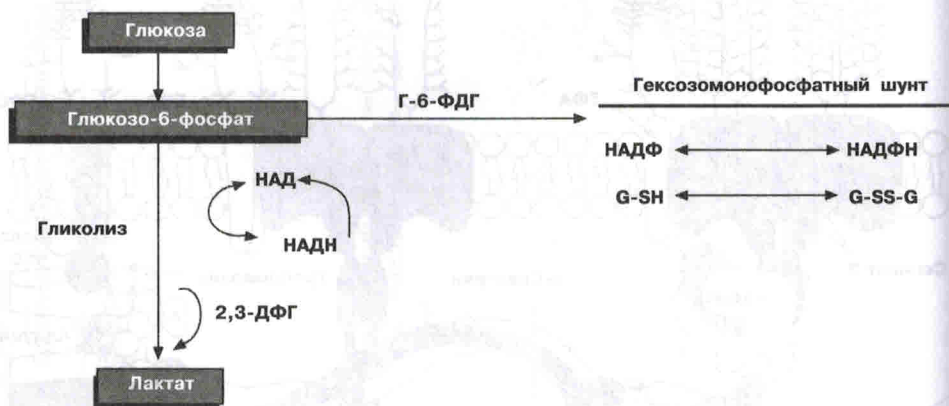


Рис. 3.2. Пути метаболизма эритроцита. НАД — никотинамидадениндинуклеотид (НАДН — восстановленная форма); 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицериновая кислота; Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН — восстановленная форма); G-SH, G-SS-G — восстановленная и окисленная формы глутатиона

ТАБЛИЦА 3.2. Гемоглобины человека

Типы гемоглобина	Состав	% содержания
A (основной)	$\alpha_2\beta_2$	95–98 % гемоглобина взрослого человека
A ₂ (минорный)	$\alpha_2\delta_2$	1,5–3,5 % гемоглобина взрослого человека
F (фетальный)	$\alpha_2\gamma_2$	0,5–1 % гемоглобина взрослого человека
Гауэр 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Эмбриональный гемоглобин
Гауэр 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Эмбриональный гемоглобин
Портленд	$\zeta_2\gamma_2$	Эмбриональный гемоглобин

К нормальным типам гемоглобина относятся: HbA ($\alpha_2\beta_2$ — основной гемоглобин взрослого человека), HbF ($\alpha_2\gamma_2$ — фетальный гемоглобин) и HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$ — минорный гемоглобин взрослого) (табл. 3.2). Смена гемоглобина F на гемоглобин A происходит во время рождения ребенка; к 4–6 месяцу жизни уровень фетального гемоглобина в крови составляет менее 1 % (рис. 3.3).

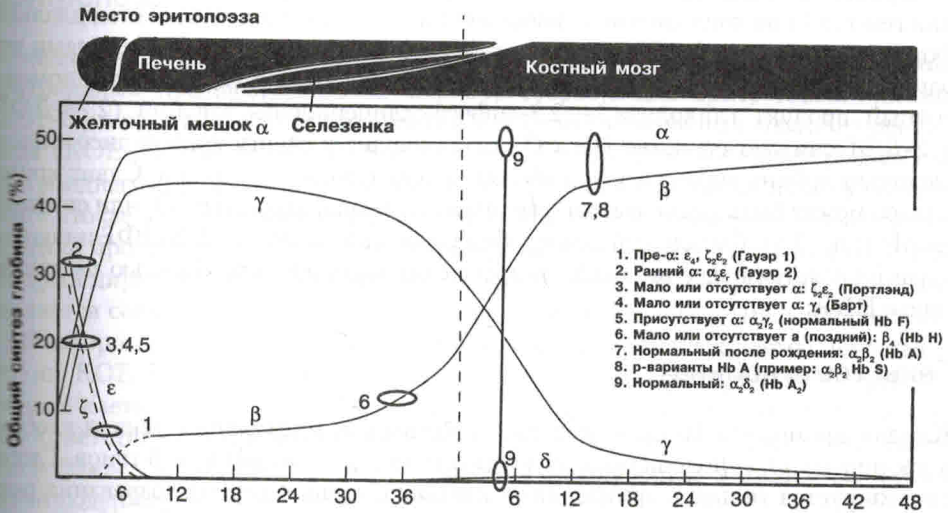
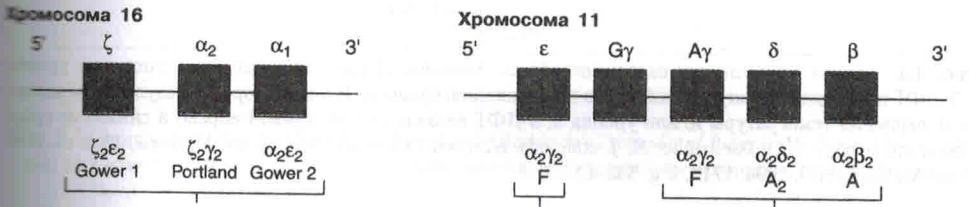


Рис. 3.3. (А) Кластеры глوبيнового гена на хромосомах 16 и 11. У эмбриона, плода и взрослого человека активируются разные гены. Различные цепи глوبيна синтезируются по отдельности, а затем объединяются друг с другом и образуют те или иные гемоглобины. Известны два варианта γ -цепи: с остатком глутаминовой кислоты (Gy) или остатком аланина (Ay) в позиции 136. (Из: Hoffbrand A. V., Pettit J. E. *Essential Hematology*, 3rd ed. Cambridge, Mass.: Blackwell Scientific Publishing; 1993.) (Б) Локализация гемопоэза и синтез гемоглобина в процессе онтогенеза. Петли объединяют глوبيны — варианты нормы и патологии. (Из: Brown M. S. *Fetal and Neonatal Erythropoiesis in Developmental and Neonatal Hematology*. New York: Raven Press; 1988. Из: Handlin R. I., Stossel T. P., Lux S. E. (eds). *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995.)

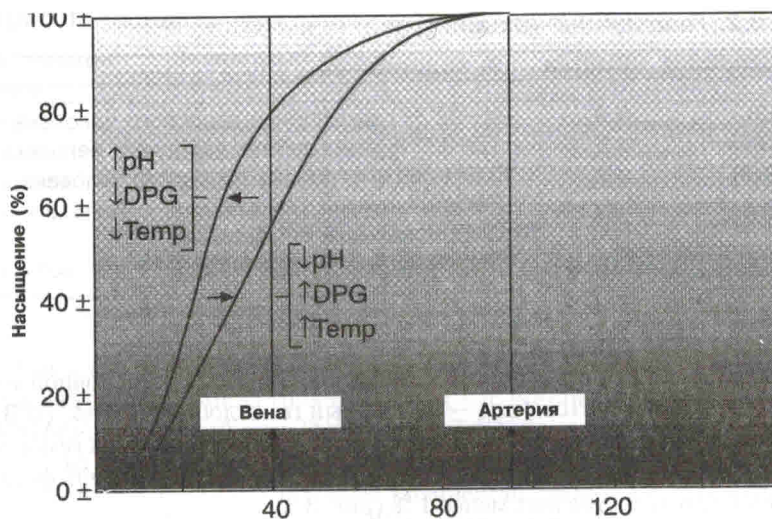


Рис. 3.4. Кривая диссоциации оксигемоглобина. Алкалоз, низкая температура и снижение уровня 2, 3-ДФГ приводят к сдвигу кривой влево и повышению сродства НЬ к кислороду. Результатом ацидоза, повышения температуры и/или уровня 2, 3-ДФГ является сдвиг кривой вправо и снижение сродства к кислороду. (Из: Isselbacher K. J. et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1719, Fig. 302-4.)

Кривая диссоциации оксигемоглобина иллюстрирует зависимость насыщения гемоглобина кислородом от напряжения этого газа (рис. 3.4). Сигмоидальная форма данной кривой обусловлена взаимодействием между субъединицами тетрамера НЬ. Главным регулятором сродства гемоглобина к O_2 является промежуточный продукт гликолиза — 2,3-дифосфоглицериновая кислота (2, 3-ДФГ). 2, 3-ДФГ снижает сродство НЬ к O_2 что приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и к усиленному поступлению O_2 в ткани. Сдвиг кривой вправо может быть также вызван увеличением температуры и pCO_2 или снижением рН (рис. 3.4). Фетальный гемоглобин слабо связывается с 2, 3-ДФГ и поэтому характеризуется более высокой кислородсвязывающей способностью по сравнению с НЬ А.

Гены гемоглобина

Каждая хромосома 16 содержит два практически идентичных гена α -глобина, а хромосома 11 — подобную пару γ -генов и по одной копии δ - и β -генов. Глобин синтезируется только в эритроидных клетках и лишь в период созревания ретикулоцитов из пронормоцитов. На каждой стадии развития гены δ -глобина и других глобинов координированно экспрессируются. Это очень важный момент: поскольку тетрамеры, состоящие из одинаковых цепей НЬ (например, α_4 или β_4 практически нерастворимы, то для сохранения растворимости тетрамера НЬ необходим сбалансированный синтез разных цепей. Избыточное образование одной цепи гемоглобина, происходящее, например, при талассемии, может привести к преципитации белка в эритроците, повреждению клетки и ее преждевременной элиминации клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Гемостаз и тромбоз

Анджелина К. А. Карвальхо

Нормальный гемостаз

Гемостатический процесс начинается с травмы или разрыва сосуда, а заканчивается образованием тромбоцитофибриновой сетки (гемостатическая пробка). Она служит механическим затвором, предотвращающим дальнейшую кровопотерю, и очагом для восстановления тканей. Функция гемостатического механизма включает взаимодействие между стенкой сосуда, тромбоцитами, коагуляционными белками крови и фибринолитической системой (рис. 6.15). Нарушения гемостаза ведут к серьезным клиническим последствиям. Дисбаланс в одном направлении может сопровождаться чрезмерным кровотечением, в другом — образованием тромба.

Сосудистый эндотелий

Потеря крови из интактных сосудов предотвращается сосудистой стенкой. Ее структурная и функциональная целостность зависит от свойств образующих ее клеточных компонентов и внеклеточного матрикса, который синтезируют клетки. Тромбоциты также оказывают трофическое влияние на эндотелий. Все компоненты сосудистой стенки (эндотелий, субэндотелий, средняя и наружная оболочки) участвуют в реакции на травму. Эндотелий заслуживает особого внимания вследствие его активной роли в гемостазе.

Монослой эндотелиальных клеток выстилает базальную мембрану и составляет первый защитный барьер против различных процессов, включая гемостаз и тромбоз (рис. 6.1). ЭК поставляют в субэндотелий ряд веществ: компоненты базальной мембраны, коллаген, эластин, ламинин, протеазы и их ингибиторы, тромбоспондин, мукополисахариды, витронектин, фибронектин и фактор Виллебранда (ФВ). Эти белки имеют большое значение для межклеточного взаимодействия и образования диффузионного барьера, который предотвращает попадание крови из внутрисосудистого пространства во внесосудистое. Кроме того, эндотелиальные клетки выполняют различные физиологические функции, включая регулирование реактивности тромбоцитов, контроль за направленной миграцией лейкоцитов, регулирование активности фактора роста, регулирование текучести крови. Эндотелиальные клетки также продуцируют вещества, которые секретируются в просвет сосуда и способствуют текучести крови. К этим веществам относятся: гликозаминогликаны, комплексы гепарин (гепарин-сульфат)–антитромбин III, тромбин–тромбомоду-

лин–протеин С, пламиноген–активатор пламина. Кроме того, они продуцируют простаглицлин (ПГ₂) и эндотелиальный фактор релаксации (ЭФР) — два возможных ингибитора адгезии и агрегации тромбоцитов. Эти вещества являются вазодилататорами и действуют синергично.

Прежде всего нормальный эндотелий действует как мощная *антикоагулянтная поверхность*, которая не активирует белки свертывания крови и не привлекает к себе клеточные компоненты крови. Но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную *прокоагулянтную поверхность*. Это происходит за счет синтеза, выделения или привлечения многих прокоагулянтных веществ, включая тканевый фактор (ТФ), фактор Виллебранда (ФВ), фактор V, ингибиторы активатора пламиногена (ИАП-1 и ИАП-2), интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза ткани (ФНТ), эндотелин-1 (вазоконстриктор) (рис. 6.1).

Незамедлительной реакцией на травму сосудистого эндотелия является вазоконстрикция. Эта преходящая реакция длительностью менее 60 с приводит к снижению кровотока, что улучшает взаимодействие между тромбоцитами, факторами свертывания крови и поврежденным участком. Вазоконстрикция как реакция на небольшую травму может остановить кровотечение, но при обширном повреждении только снижает кровопотерю, предотвращая тем самым обескровливание.

Продукты эндотелиальной клетки

- | | | |
|----------------------|----------------------|-------------------|
| • Базальная мембрана | • Эластин | • Фибронектин |
| • Коллаген (III, IV) | • Ламилин | • Мукполисахариды |
| • Микрофибриллы | • Витронектин | • ФВ |
| | • Ингибиторы протеаз | • Протеазы |

Субэндотелиальные структуры (секретируемые эндотелиальными клетками)

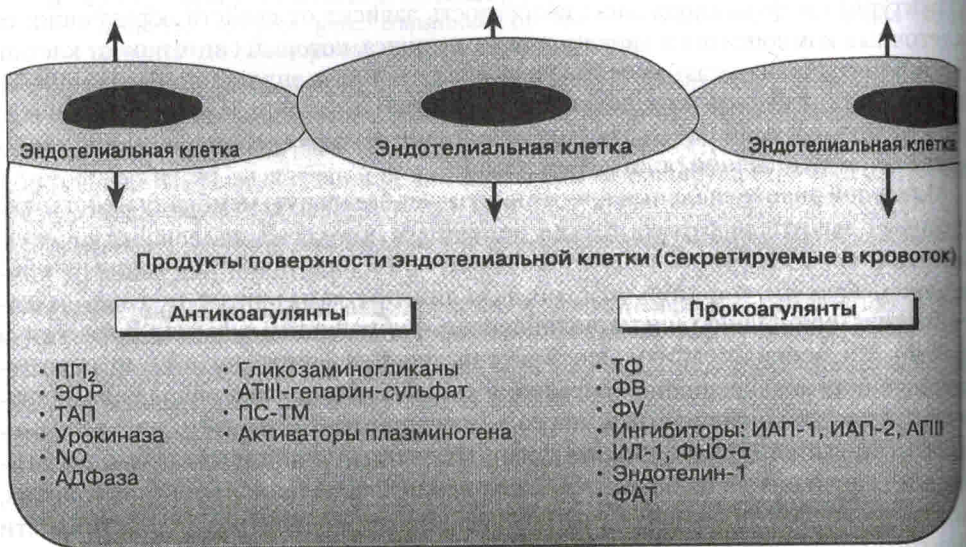


Рис. 6.1. Продукты эндотелиальной клетки, секретируемые в субэндотелиальную зону и в просвет сосуда (сокращения см. в тексте)

Тромбоциты

Обнажение субэндотелиальных структур в результате повреждения ЭК приводит к изменению формы тромбоцитов и их адгезии. Адгезия тромбоцитов опосредована ФВ, который является своеобразным мостиком между гликопротеином Ib мембраны тромбоцита и обнаженными коллагеновыми структурами на месте травмы. Коллаген (типы I, II, III) субэндотелия и образующийся локально тромбин заставляют прилипшие тромбоциты секретировать содержимое гранул. Коллаген и тромбин также стимулируют фосфолипазы тромбоцитарной мембраны, освобождая арахидоновую кислоту из ее фосфолипидного слоя. Арахидоновая кислота посредством тромбоцитарной циклооксигеназы превращается в простагландины H_2 и G_2 ($ПГН_2$ и $ПГС_2$). Последние под воздействием тромбоксансинтетазы превращаются в тромбоксан A_2 ($ТхА_2$) и другие гидроксигирные кислоты. Внутриклеточный $ТхА_2$ активирует сократительную реакцию в канальцевой системе тромбоцитов, за счет чего гранулы продвигаются к центру клетки и освобождаются быстрее. $ТхА_2$ совместно с выделяемой тромбоцитами АДФ способствует агрегации циркулирующих тромбоцитов и закрытию участка поражения тромбоцитарной «пробкой». На периферии этой пробки происходит дезагрегация тромбоцитов из-за выделения антиагрегатов, в частности простаглицина ($ПГI_2$), окиси азота (NO), аденозиндифосфатазы (АДФазы) и других ферментов, синтезируемых интактными соседними эндотелиальными клетками. Такой первичной тромбоцитарной пробки достаточно для того, чтобы начался гемостаз и незамедлительно остановилось развившееся кровотечение, но сама по себе она не в состоянии поддерживать гемостаз (глава 5).

Свертывание крови

Постоянная гемостатическая пробка формируется при образовании тромбина посредством активации процесса свертывания крови. Тромбин играет важную роль в возникновении, росте и локализации гемостатической пробки. Он вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов и отложение фибрина на тромбоцитарных агрегатах, образующихся в месте сосудистой травмы. Фибрино-тромбоцитарная пробка является структурным барьером, предотвращающим дальнейшее вытекание крови из сосуда, и инициирует процесс репарации ткани.

Свертывающая система крови (рис. 6.2) — это фактически несколько взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов. На каждой стадии данного биологического каскада профермент (предшественник, зимоген) превращается в соответствующую сериновую протазу, которая катализирует превращение следующего профермента в сериновую протеазу. Сериновые протеазы гидролизуют пептидные связи в активном центре, основу которого составляет аминокислота серии. Тринадцать таких белков (факторы свертывания крови) составляют систему свертывания. Из них семь активируются до сериновых протеаз (факторы XII, XI, IX, X, II, VII и прекалликреин), три являются кофакторами этих реакций (факторы V, VIII и кининоген с высокой молекулярной массой), один — кофактор/рецептор (тканевый фактор, фактор III), еще один — трансглутаминаза (фактор XIII) и, наконец, фибриноген (фактор I) является субстратом для образования фибрина, конечного продукта каскада свертывания крови (табл. 6.1).

Чтобы в результате процесса свертывания крови был достигнут гемостаз, необходимо сосредоточение циркулирующих факторов свертывания крови в месте повреждения. Это осуществляется за счет реакций свертывания крови, происходящих на обнаженном коллагене, тканевом факторе и клеточных мембранах, включая фосфолипиды тромбоцитарной мембраны. Амплификация местной

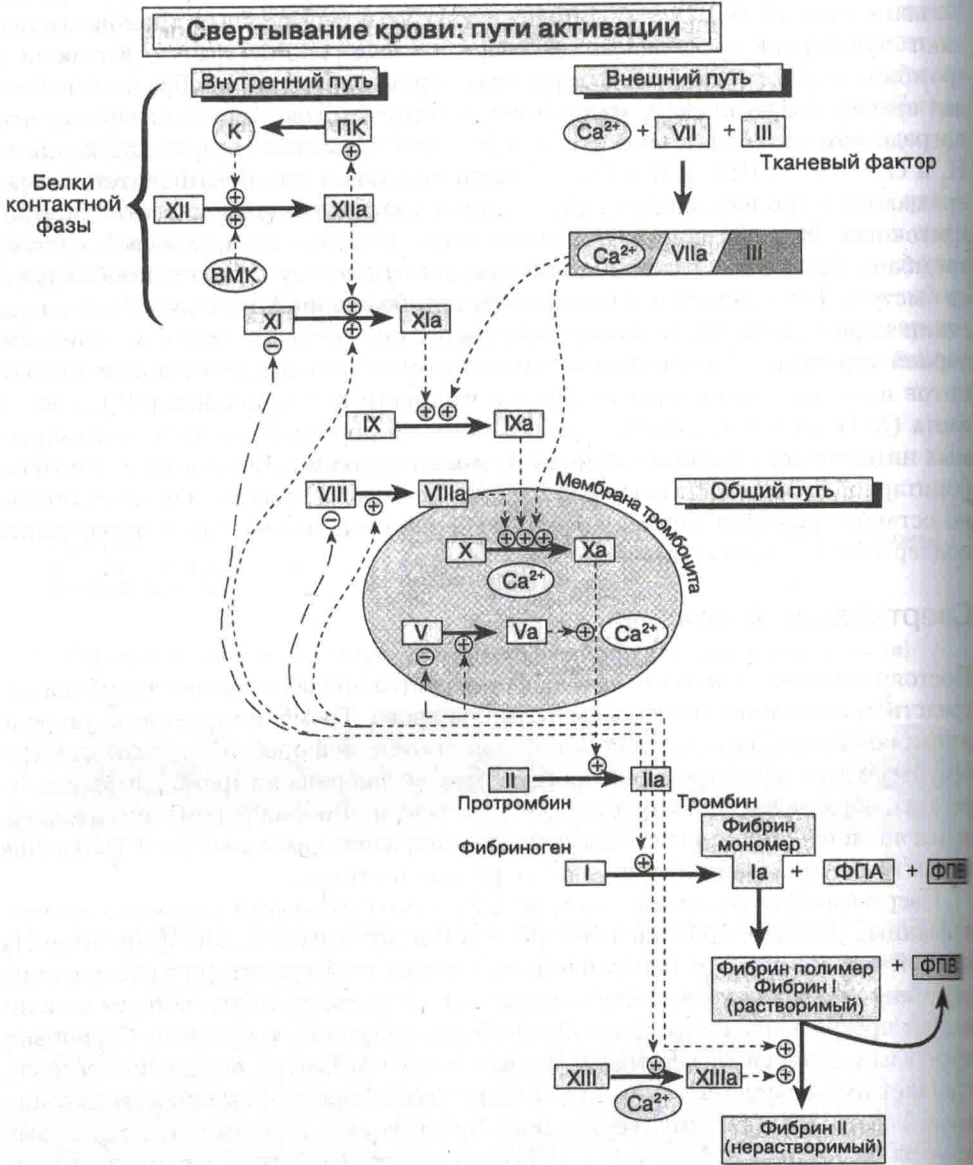


Рис. 6.2. Активация системы свертывания крови. Система положительной обратной связи (амплификация) вызывает усиление начальных реакций. Система отрицательной обратной связи (ингибирование), напротив, ограничивает коагуляцию. Стрелки в виде мелкого пунктира и знака «+» показывают облегчение процесса; стрелки в виде тире и знака «-» указывают на ингибирование процесса (сокращения см. в тексте).

свертывающей реакции является мощным механизмом, необходимым для образования тромбина. Подсчитано, что одна молекула активированного фактора XII может генерировать 1 млн молекул тромбина. Основная функция тромбина — превращать фибриноген в фибрин. Фибрин удерживает агрегаты тромбоцитов в месте сосудистой травмы и изменяет нестабильную тромбоцитарную пробку (первичную) в стабильную гемостатическую.

Пути активации свертывания крови

Механизмы активации свертывания крови подразделяют на внешние и внутренние. Такое деление искусственно, поскольку оно не имеет места *in vivo*, но данный подход облегчает интерпретацию лабораторных тестов *in vitro*.

ТАБЛИЦА 6.1. Факторы свертывания крови

Фактор	Название	Синтез	T _{1/2} *	Локализация гена	Функция
	Фибриноген	Гепатоциты	4–5 дней	Хромосома 4	Субстрат
	Протромбин	Гепатоциты/ витамин К	3 дня	Хромосома 11	Фермент
	Тканевый фактор	ЭК + многие другие клетки	—	—	Рецептор/ кофактор
	Лабильный фактор (проакцелерин)	Гепатоцит	12–15 ч	Хромосома 1	Кофактор
	Проконвертин	Гепатоциты/ витамин К	4–7 ч	Хромосома 13	Фермент
	Антигемофильный фактор	Синусоиды печени	8–10 ч	X-хромосома	Кофактор
	Фактор Кристмаса (тромбопластин плазмы)	Гепатоциты/ витамин К	1 день (~24 ч)	X-хромосома	Фермент
	Фактор Стюарт-Прауэра	Гепатоциты/ витамин К	2 дня	Хромосома 13	Фермент
	Предшественник плазменного тромбопластина	Гепатоцит	2–3 дня	Хромосома 4	Фермент
	Фактор Хагемана	Гепатоциты	1 день	Хромосома 5	Фермент
	Фибринстабилизирующий фактор	Гепатоциты/ тромбоциты	8 дней	Хромосомы 6,1	Транс-глутаминаза
	Прекалликреин (ПК) (фактор Флетчера)	Гепатоциты	—	Хромосома 4	Фермент
	Высокомолекулярный кининоген (фактор Вильямса, фактор Фложека или фактор Фитцджеральда)	Гепатоциты	—	Хромосома 3	Кофактор

* Полупериод существования.