

Фраерман Александр Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39» г. Нижний Новгород.

Соснин Андрей Геннадьевич, к.м.н., травматолог-ортопед ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА.

Бояршинов Алексей Андреевич, заочный аспирант ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39».

Гуныкин Иван Владимирович, к.м.н., нейрохирург ГБУЗ МО «Мордовская республиканская центральная клиническая больница».

Тихомиров Сергей Евгеньевич, к.м.н., нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39».

Почтовый адрес ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39»: 603028, г.Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.

Почтовый адрес ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА: Нижний Новгород, ул. Ильинская, д. 14.

Почтовый адрес ГБУЗ МО «Мордовская республиканская центральная клиническая больница»: 430001, г. Саранск ул. Победы, д. 14/5

УДК 616.155.391: 616.151.14

В.В. Войцеховский, С.С. Целуйко

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

ЛЕКЦИЯ

## ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ ДВУХ И ТРЕХ РОСТКОВ МИЕЛОПОЭЗА

Лейкемоидные реакции представляют собой изменения в составе и структуре клеток крови, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, но не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи [1]. В гистопатогенезе лейкемоидных реакций и лейкозов имеются черты сходства, но глубокой этиопатогенетической общности у этих двух процессов нет. Лейкозы – это неоплазия крови; лейкемоидная реакция, это, по словам И.А. Кассирского (1970), «воспаление крови» [8]. Лейкемоидные реакции – это патологическое состояние, при котором, несмотря на повышенное содержание лейкоцитов с возможным сдвигом формулы не наблюдаются явления аплазии, метаплазии и гиперплазии кроветворных органов (недоразвития, измененного и увеличенного образования клеток крови). Лейкемоидные реакции не являются самостоятельным заболеванием в отличие от лейкоза, а носят вторичный симптоматический характер, причем, нередко очевидна причина, индуцировавшая развитие лейкемоидной реакции. Как правило, лейкемоидные реакции возникают вследствие воздействия на организм бактериальных, вирусных инфекций, чрезвычайных стрессорных раздражителей, а также разнообразных патогенных факторов бактериальной и небактериальной природы, вызывающих сенсбилизацию организма. С устранением действия основного причинного фактора возникает и быстрая нормализация состава периферической крови. Для лейкемоидной реакции не характерны признаки опухолевой прогрессии, свойственные лейкозам, в связи с чем при них не возникают анемии и тромбоцитопении метапластического характера. Являясь гематологическим проявлением многих соматических заболеваний, лейкемоидные реакции встречаются гораздо чаще, чем соответствующие варианты лейкозов. От осведомленности врачей в области реактивных изменений со стороны

**Резюме** В работе представлены современные данные о лейкемоидной реакции 2 и 3 ростков миелопоэза. Дана характеристика наиболее распространенных заболеваний, протекающих с подобными изменениями в периферической крови.

**Ключевые слова:** лейкемоидная реакция 2 и 3 ростков миелопоэза.

кроветворения зависит правильность ранней диагностики гемобластозов, потому что нельзя путать лейкозы и лейкомоидные реакции, так как, приняв лейкомоидную реакцию за лейкоз, нужно будет лечить так называемый «лейкоз». И.А. Кассирский подчеркивал, что «правильный анализ гемограммы помогает разобраться в сложной диагностической обстановке и, напротив, недооценка картины крови приводит к частым диагностическим ошибкам», «лейкограмма нередко обнаруживает такие тонкие изменения, которые задолго до выраженных клинических признаков указывают на серьезные сдвиги в течении заболевания» [8].

Различают лейкомоидные реакции следующих типов [5].

1. Миелоидные реакции: нейтрофильные, промиелоцитарные, эозинофильные, реакции 2 и 3 ростков миелопоэза.
2. Лимфоцитарные.
3. Моноцитарно-макрофагальные.
4. Псевдобластные лейкомоидные реакции.

Каждый тип лейкомоидной реакции может сопровождаться лейкоцитозом (более  $10-15 \times 10^9/\text{л}$ ) и повышением содержания соответствующих форменных элементов крови. Специального лечения лейкомоидных реакций не требуется. Во всех случаях проводится лечение основного заболевания, вызвавшего данные изменения в крови.

Наибольшие диагностические затруднения встречаются при наличии лейкомоидной реакции 2-х или 3-х ростков миелопоэза.

Реакции 2 и 3 ростков миелопоэза, проявляются:

- 1) нейтрофильным лейкоцитозом (часто с появлением в периферической крови созревающих клеток 5 класса –

метамиелоцитов, миелоцитов, реже – промиелоцитов) или лейкопенией;

- 2) гипертромбоцитозом или тромбоцитопенией;

- 3) нормобластозом (нормоцитозом) в периферической крови.

Подобные реакции встречаются при:

- септических состояниях,
- злокачественных опухолях,
- остром иммунном гемолизе,
- острой кровопотере и выраженном анемическом синдроме.

Иногда при септических состояниях появляется не только нейтрофильный лейкоцитоз, но и тромбоцитоз.

Метастазы солидной опухоли в костном мозге чаще всего встречаются при раке предстательной железы и яичек, опухолях органов малого таза (у женщин), легкого, молочной, щитовидной железы и гипернефроме. В этих случаях в клинической картине могут преобладать «гематологические» проявления: анемический, геморрагический, «апластический» синдромы, оссалгии, которые имитируют системные заболевания крови (апластическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз). Лейкемоидные реакции на рак бывают двух типов: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз, реже – эритроцитоз (гипернефрома, гепатома, опухоли надпочечников и гипофиза), умеренное омоложение состава лейкоцитов или миелемия – выход в кровь большого количества эритрокариоцитов разной степени зрелости как следствие миллиарных метастазов рака в костный мозг. Кроме того, могут встречаться панцитопения, изолированная тромбоцитопения, анемия с нормоцитозом. При метастазах, в зависимости от степени вытеснения нормального кроветворения, число лейкоцитов может колебаться от лейкопении до небольшого лейкоцитоза, но в крови, как правило, обнаруживаются метаамиелоциты и миелоциты. Число тромбоцитов чаще уменьшено, обычно имеется и анемия. Нормоцитоз и ретикулоцитоз в периферической крови – характерные гематологические признаки метастазов солидной опухоли в костном мозге [6, 12]. Различают две формы метастатического поражения костной ткани: остеолитическую и остеосклеротическую. Диагностика последней нередко представляет значительные трудности, в особенности при невыявленной локализации первичной опухоли. Результаты исследования миелограммы зависят от степени выраженности «ракового» миелофиброза (остеосклероза): при умеренном склерозе аспират костного мозга нормоклеточный, при значительном –

---

## LEUKEMOID REACTIONS OF TWO AND THREE GROWTH

### MYELOPOESIS

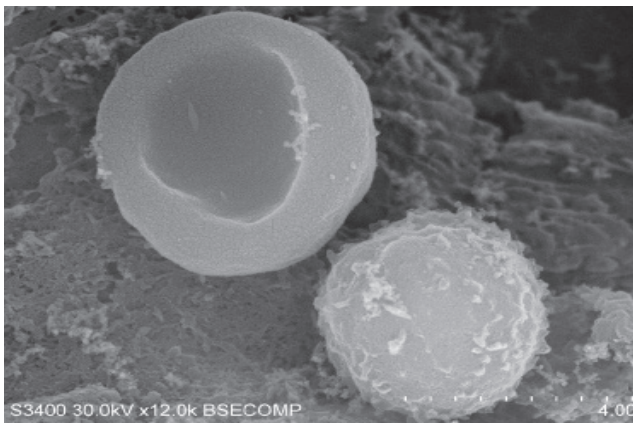
V.V. Voytsekhovskiy, S.S. Tseluyko

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk

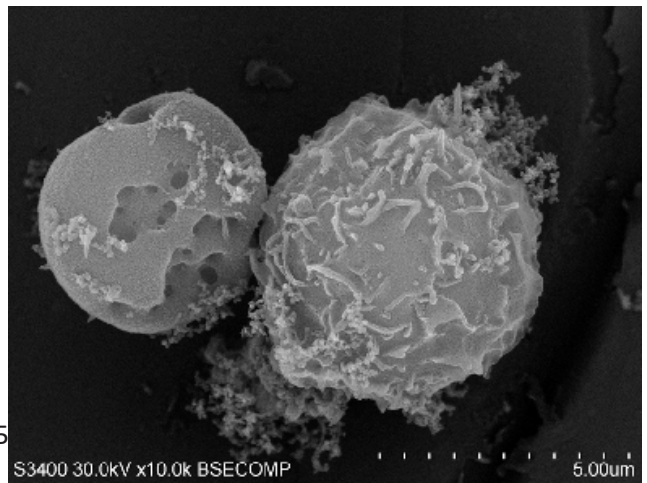
**Abstract** The paper presents modern data on the leukemoid reaction of 2 and 3 sprouts of myelopoiesis. The characteristic of the most common diseases occurring with similar changes in peripheral blood is given.

**Key words:** leukemoid reaction of 2 and 3 sprouts of myelopoiesis.

DOI 10.22448/AMJ.2019.3.74-87



1A



1B

**Рисунок 1. Гемолиз эритроцитов. Растровая электронограмма. Окраска уранилацетат, цитрат свинца.**

гипоклеточный либо его не удастся получить. Особенности опухолевых клеток, которые обнаруживаются в миелограмме в среднем у 20% больных, являются: а) расположение скоплениями, пластами; б) характерная морфология (большие многоядерные клетки с интенсивной окраской хроматина и крупными ядрышками в ядре) [6, 12]. Для выявления метастазов солидных опухолей в костном мозге более информативна трепанобиопсия.

Острые постгеморрагические анемии развиваются вследствие травм, сопровождающихся нарушением целостности кровеносных сосудов, кровотечений из внутренних органов, чаще – при поражении желудочно-кишечного тракта, матки, легких, полостей сердца, после острой кровопотери при осложнениях беременности и родов. Чем крупнее калибр пораженного сосуда и чем ближе к сердцу он расположен, тем опаснее для жизни кровотечение. Так, при разрыве дуги аорты достаточно потерять менее одного литра крови, чтобы наступила смерть в связи с резким падением артериального давления и дефицитом наполнения полостей сердца. Смерть в таких случаях наступает прежде, чем происходит обескровливание органов, и при вскрытии трупов умерших анемизация органов малозаметна. При кровотечениях из сосудов мелкого калибра смерть обычно наступает при потере более половины общего количества крови. Если кровотечение оказалось не смертельным, то кровопотеря возмещается благодаря регенераторным процессам в костном мозге. При острой кровопотере (1000 мл и более) в течение короткого времени на первое место выступают признаки коллапса и шока. Клиническая картина такой анемии характеризуется бледностью кожного покрова и видимых слизистых оболочек, слабостью, головокружением, шумом в ушах, холодным липким потом, резким снижением АД и температуры тела, частым пульсом слабого наполнения (нитевидным), возбуждением, сменяющимся обморочным состоянием, иногда – рвотой, цианозом, судорогами. Происходит потеря значительного количества железа (500 мг и более) [6]. Диагноз обычно

не труден, кроме случаев анемии, обусловленной внутренним кровотечением. В периферической крови выявляется стадийный характер изменений гематологических показателей. В первые часы и сутки в организме отмечается эквивалентное уменьшение общего содержания форменных элементов и плазмы крови. В связи с этим гематокрит, число эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови остаются в рамках нормальных диапазонов. Снижен лишь показатель объема циркулирующих эритроцитов. Через 2 – 3 дня после кровопотери отмечается уменьшение уровня гемоглобина, числа эритроцитов в единице объема крови, а также гематокрита. Эти изменения являются результатом уменьшения количества жидкости, выводимой почками, снижения транспорта в сосуды межтканевой жидкости и лимфы. Цветовой показатель остается нормальным в связи с тем, что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся в сосудистом русле до кровопотери. Общее содержание тромбоцитов сначала реактивно увеличивается, а в последствии их число в единице объема крови может снижаться в результате потребления. Общее количество лейкоцитов и содержание в единице объема крови могут быть уменьшены как в связи с потерей в результате кровотечения, так и в связи с гемодилюцией, но часто отмечается лейкоцитоз со сдвигом до метамиелоцитов и миелоцитов. Примерно через 4 – 5 дней после кровотечения в крови пациента обнаруживается большое число молодых клеток эритроцитарного роста гемопоэза: полихроматофильных и оксифильных нормобластов (син. – нормоцитов, эритрокариоцитов). Число ретикулоцитов так же значительно увеличивается (регенераторная и гиперрегенераторная анемия). Цветовой показатель ниже 0,85 (гипохромия эритроцитов) в связи с тем, что скорость синтеза гемоглобина отстает от темпа пролиферации клеток эритрона. В костном мозге в это время выявляются признаки интенсификации эритропоэза: увеличивается количество эритробластов, различны форм нормобластов, а также ретикулоцитов (костномозговая компенсация кровопотери).



Клетки костного мозга плоских и эпифизов трубчатых костей пролиферируют, костный мозг становится сочным и ярким. Лечение состоит в возмещении кровопотери. Больному переливают кровь, вводят кровезаменители, а также солевые растворы, их объем зависит от величины кровопотери. При развитии дефицита железа назначают препараты железа. Прогноз зависит от длительности кровотечения, объема утраченной крови, компенсаторных процессов организма и регенераторной способности костного мозга.

Аутоиммунная гемолитическая анемия является наиболее часто встречающимся заболеванием среди приобретенных гемолитических анемий [16]. Развитие заболевания связано с появлением в организме большого количества антител к собственным эритроцитам, которые агглютинируются и подвергаются распаду в клетках ретикулогистиоцитарной системы. Различают симптоматические и идиопатические аутоиммунные гемолитические анемии. Симптоматические аутоиммунные анемии возникают на фоне различных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в иммунокомпетентной системе. Наиболее часто они встречаются при хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, остром лейкозе, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хронических гепатитах и циррозах печени [10, 17]. В тех случаях, когда появление аутоантител не удается связать с каким-либо патологическим процессом, говорят об идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии, которая составляет около 50% всех аутоиммунных анемий. Образование аутоантител происходит в результате нарушения в системе иммунокомпетентных клеток, которые воспринимают эритроцитарный антиген как чужеродный и начинают вырабатывать к нему антитела. После фиксации аутоантител на эритроцитах последние захватываются клетками ретикулогистиоцитарной системы, где подвергаются агглютинации и распаду. Различают внутриклеточный и внутрисосудистый гемолиз. Внутриклеточный гемолиз эритроцитов происходит главным образом в селезенке, печени, костном мозге. При внутрисосудистом гемолизе эритроциты разрушаются в циркулирующей крови (рис. 1). Аутоантитела к эритроцитам принадлежат к различным типам. По серологическому принципу аутоиммунные гемолитические анемии делятся на несколько форм: анемии с неполными тепловыми агглютинациями, анемии с тепловыми гемолизинами, анемии с полными холодовыми агглютинациями, анемии с двухфазными гемолизинами, анемии с агглютинациями против нормобластов костного мозга [3].

Каждая из этих форм имеет некоторые особенности в клинической картине, течении и серологической диагностике [3]. Наиболее

часто встречаются анемии с неполными тепловыми агглютинациями, составляющие 70 – 80 % всех аутоиммунных гемолитических анемий. По клиническому течению выделяют острую и хроническую аутоиммунную гемолитическую анемию. При острых формах у больных внезапно появляется резкая слабость, сердцебиение, одышка, лихорадка, желтуха. При хронических формах заболевание развивается исподволь. Общее состояние больных изменяется мало. Одышка и сердцебиение могут отсутствовать несмотря на выраженную анемию, что связано с постепенной адаптацией больных к гипоксии. Объективно выявляется увеличение селезенки, реже – печени. При аутоиммунной анемии, связанной с холодовыми агглютинациями (холодовая агглютининовая болезнь), отмечается плохая переносимость холода и развитие на холоде таких симптомов, как крапивница, синдром Рейно, гемоглобинурия. Течение заболевания характеризуется склонностью к обострениям (гемолитическим кризам) под влиянием инфекций, чаще – вирусных или при воздействии холода. Отмечается нормохромная или умеренно гиперхромная анемия различной степени, ретикулоцитоз, нормоцитоз. Для аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми агглютинациями характерна агглютинация эритроцитов, наблюдающаяся сразу после взятия крови и в мазке. При подогревании агглютинация исчезает. Осмотическая резистентность эритроцитов в большинстве случаев снижена. Количество лейкоцитов при идиопатических формах подвержено колебаниям, в случае острого гемолитического криза встречается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов. При хронических формах гемолиза количество лейкоцитов близко к норме. Число тромбоцитов не изменено. СОЭ значительно увеличена. В костном мозге наблюдается резко выраженная гиперплазия эритроидного ростка. Среди лабораторных признаков повышенного гемолиза отмечается увеличение содержания непрямого билирубина, повышенная экскреция стеркобилина с калом.

Диагноз аутоиммунной гемолитической анемии ставится на основании признаков повышенного гемолиза – с одной стороны, и выявления фиксированных на поверхности эритроцита антител – с другой. Основным методом выявления на эритроцитах аутоантител является проба Кумбса, основанная на преципитации антиглобулиновой сыворотки эритроцитов с фиксированными на них антителами. Различают прямую и непрямую пробы Кумбса. Прямая проба выпадает положительной в большинстве случаев аутоиммунной гемолитической анемии. Отрицательный результат прямой пробы означает отсутствие антител на поверхности эритроцита и не исключает наличия свободных циркулирующих антител в плазме. Для повышения чувствительности прямой реакции Кумбса применяют принцип агрегат-гемагглютинации

(А.М. Оловников и др., 1975) с использованием эритроцитов, покрытых агрегированными белками иммунной сыворотки. Для выявления свободных антител применяют непрямую пробу Кумбса. В диагностике внутрисосудистого гемолиза большую роль играют определение свободного гемоглобина в плазме и в моче, определение гемосидерина в моче, положительные тест Хема и сахарозная проба.

Средством выбора при лечении аутоиммунной гемолитической анемии являются глюкокортикоидные гормоны, которые практически всегда прекращают или уменьшают гемолиз. Необходимым условием гормональной терапии является достаточная дозировка и длительность. В острой фазе назначают преднизолон в больших дозах – из расчета 1 – 2 мг/кг массы или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов. Иногда возможно проведение пульсерапии СГК [17]. После наступления ремиссии доза преднизолона постепенно уменьшается. Лечение проводится на протяжении 2 – 3 месяцев, до исчезновения всех признаков гемолиза и негитивации пробы Кумбса. При рецидивирующих формах заболевания и отсутствии эффекта от применения глюкокортикоидов показана спленэктомия, которая оказывается эффективной в 70% случаев. При отсутствии эффекта от спленэктомии назначаются иммунодепрессанты. Ранее использовались б-меркаптопурин, азатиоприн, хлорамбуцил, а также противомаларийные препараты (делагил, резохин). В настоящее время с большим успехом проводится лечение ритуксимабом [16, 17].

Гемотрансфузии у больных аутоиммунной гемолитической анемией следует проводить только по жизненным показаниям (резкое падение гемоглобина, сопорозное состояние). Рекомендуются специально подбирать доноров, чьи эритроциты дают отрицательную пробу Кумбса.

Ночная пароксизмальна гемоглобинурия представляет собой приобретенную гемолитическую анемию с постоянным внутрисосудистым гемолизом и выделением с мочой гемосидерина. Заболевание рассматривается как результат соматической мутации эритроидных клеток, вследствие чего вырабатывается патологический клон (семейство) эритроцитов с повышенной чувствительностью к различным гемолитическим агентам. Интенсивность гемолиза повышается под влиянием пропердина, комплемента, тромбина, ацидоза. Характерным морфологическим признаком заболевания является гемосидероз почек. Гемосидероза в других органах не наблюдается. В печени отмечаются дистрофические и некробиотические изменения, связанные с венозными тромбозами и анемией. Селезенка увеличена за счет множественных сосудистых тромбозов и развития периваскулярного

склероза. Жалобы больных сводятся к слабости, головокружениям, одышке, сердцебиениям. Характерным признаком являются боли в животе различной локализации и интенсивности наблюдающиеся, как правило, в период криза и связанные с капиллярными тромбозами мезентериальных сосудов. Нередко отмечаются тромбозы периферических сосудов, чаще – в венах верхних и нижних конечностей, а также других сосудов (мозговых, селезеночных, почечных). В период криза у больных может повышаться температура. Типичным признаком заболевания является появление мочичерного цвета, обусловленное выделением с мочой гемосидерина и свободного гемоглобина. Нередко гемоглобинурия отмечается в ночное время (пароксизмальна ночная гемоглобинурия). Этот феномен объясняется наступающим во время сна физиологическим ацидозом, активацией пропердина и других факторов, усиливающих гемолиз. Гемоглобинурия не является обязательным симптомом заболевания. При объективном исследовании выявляется бледность кожи с небольшим желтушным оттенком, умеренное увеличение селезенки и печени. Анемия в течение длительного времени носит нормохромный характер. При значительных потерях с мочой железа в виде гемоглобина и гемосидерина цветовой показатель становится меньше нормы. Количество ретикулоцитов повышено незначительно. Часто наблюдается лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозге отмечается гиперплазия эритроидного ростка, сопровождающаяся нередко угнетением гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. О возможности болезни ПНГ следует думать у больных с гемолитической анемией, резистентной к лечению, сопровождающейся лейко- и тромбоцитопенией без значительного увеличения селезенки. Важное диагностическое значение имеет микроскопирование осадка мочи с целью выявления гемосидеринурии. Среди лабораторных тестов в диагностике болезни Маркиафавы-Микели используются следующие тесты: кислотный тест Хема (гемолиз эритроцитов больного в подкисленной человеческой сыворотке), тест Кросби (усиление гемолиза под влиянием тромбина), сахарозный тест (гемолиз эритроцитов больных в свежей донорской крови при добавлении сахарозы). Для верификации ПНГ используют маркеры CD 55/CD59 и FLAER. Лечение в настоящее время проводится моноклональным антителом – **экулизумаб** [13]. С гемолитическими кризами протекают также все варианты наследственных гемолитических анемий. В этом случае в крови так же могут отмечаться нормобластоз и нейтрофильная лейкомоидная реакция.

Тромбоцитоз – это повышение количества тромбоцитов в периферической крови более  $400 \times 10^9/\text{л}$ . Нормальный уровень тромбоцитов у здорового человека состав-

ляет  $(100-400) \times 10^9/\text{л}$  [17]. Тромбоциты, по сути, представляют собой участки цитоплазмы мегакариоцитов (рис. 2) – гигантских полиплоидных клеток костного мозга, являющихся родоначальниками тромбоцитов. Количественная оценка мегакариоцитов костного мозга важна как при тромбоцитозах, так и при тромбоцитопениях. Изучение мегакариоцитарного роста проводится в аспиратах костного мозга (цитологическое исследование) и трепанатах костного мозга (гистологическое исследование). Диаметр тромбоцитов составляет от 2 до 4 мк (так называемые мезоформы), в крови у здорового человека таких тромбоцитов около 90%. На микроформы (менее 2 мк в диаметре) и макроформы (более 4 мк) приходится не более 10%. (рис. 3). Длительность жизни тромбоцитов – от 3 до 10 дней (в среднем  $6,9 \pm 0,3$  дня). Колебания количества тромбоцитов у одного и того же человека отмечаются даже в течение суток и могут быть связаны с физической нагрузкой, приемом пищи, стрессом, курением, поэтому общий анализ крови производится утром, натощак. Кроме того, количество тромбоцитов у женщин опосредовано фазами менструального цикла: наиболее низкий уровень тромбоцитов во второй половине цикла, наиболее высокий – после менструации, однако колебания уровня тромбоцитов ограничиваются физиологическими пределами  $(100-400) \times 10^9/\text{л}$  [17].

Тромбоцитозы подразделяют на первичные и вторичные (симптоматические). Первичные тромбоцитозы характерны для всех хронических миелопролиферативных заболеваний – хронический миелолейкоз, первичный идиопатический миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ).

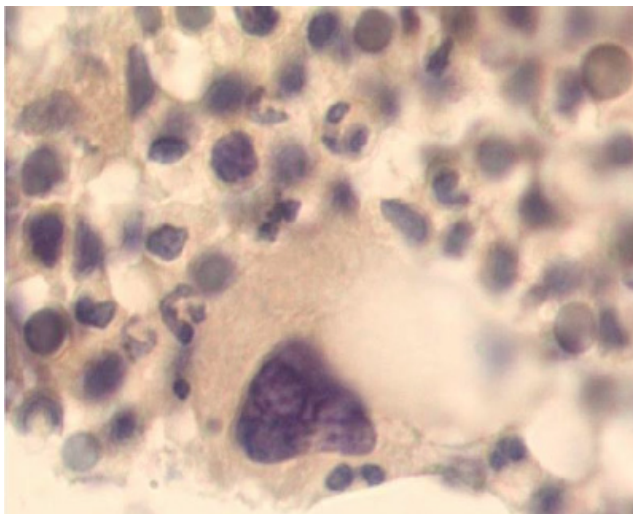
Вторичные тромбоцитозы встречаются:

- при острых и хронических воспалительных процессах (ревматоидный артрит, узелковый полиартериит, неспецифический язвенный колит, остеомиелит и др.), а также при сепсисе;
- при амилоидозе;
- после острой кровопотери;
- при железодефицитных состояниях на фоне хронической кровопотери;
- при злокачественных новообразованиях как проявление паранеопластической реакции (рак предстательной железы, рак почки, мезентелиома, лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы);
- при гемолитической анемии;
- после спленэктомии;
- в ответ на некоторые препараты

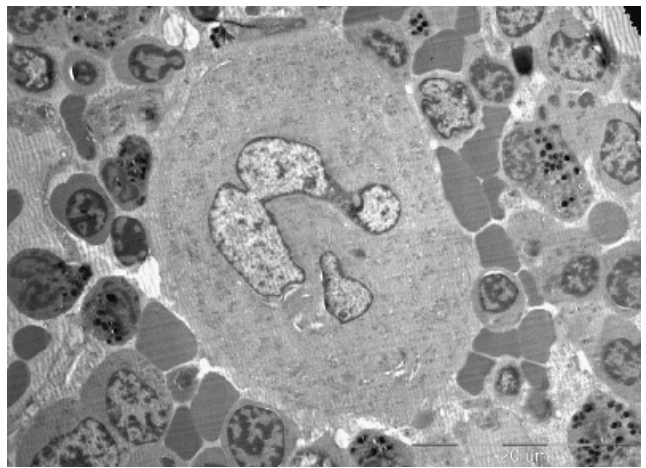
(введение витамина В12, андрогенов, эпинефрина, эритропоэтина и др.).

Многообразие причин, приводящих к вторичным тромбоцитозам, обусловлено особенностями регуляции мегакариопоэза и тромбоцитопоэза. Факторами, стимулирующими мегакариопоэз, являются интерлейкины (ИЛ), колониестимулирующие и ростовые факторы. Увеличение количества тромбоцитов при воспалении, по крайней мере частично, связано с повышенной пролиферацией мегакариоцитов в ответ на усиленную продукцию ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6. Так, ИЛ-3 стимулирует мегакариопоэз *in vitro*, активен в отношении поздних стадий дифференцировки мегакариоцитов. Этим можно объяснить увеличение количества тромбоцитов у больных со злокачественными новообразованиями. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин – индуцирует увеличение размеров мегакариоцитов и повышает уровень тромбоцитов периферической крови, стимулируя их отшнуровку. Уровень ИЛ-6 в плазме значительно увеличивается у больных с реактивным тромбоцитозом, индуцированным острой инфекцией, злокачественным новообразованием, хроническим воспалительным процессом; в то же время уровень ИЛ-6 в плазме больных с эссенциальной тромбоцитемией низкий. В связи с этим исследование уровня ИЛ-6 может быть использовано для целей дифференциальной диагностики. ИЛ-11 – синергист ИЛ-3 в стимуляции мегакариопоэза. Рекомбинантный человеческий ИЛ-11 способствует созреванию мегакариоцитов *in vitro* и стимулирует полиплоидизацию ядер мегакариоцитов. У собак, подвергнутых гамма-облучению, введение ИЛ-11 увеличивало число тромбоцитов в периферической крови, их размер, а также плоидность мегакариоцитов. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) эффективно стимулирует мегакариопоэз *in vivo* с последующим увеличением количества тромбоцитов в крови. Этот эффект требует, по мнению некоторых авторов, синергизма с ИЛ-3. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) не влияет напрямую на мегакариопоэз *in vitro*, однако трансплантация периферических стволовых кровяных клеток от донора, стимулированного Г-КСФ и цитостатическими препаратами, приводит к значительному увеличению выхода тромбоцитов в кровь. Тромбопоэтин, фактор роста и развития мегакариоцитов, при добавлении в культуру клеток вызывает повышение числа колоний мегакариобластов и мегакариоцитов, а также увеличивает продукцию тромбоцитов. Эритропоэтин, по своему химическому строению имеющий некоторое сходство с тромбопоэтином, так же влияет на все стадии





2А



2Б

**Рисунок 2. Мегакариоциты в костном мозге. А – материал трепанобиопсии подвздошной кости. Б – Электронограмма. Окраска уранилацетат, цитрат свинца.**

созревания мегакариоцитов; установлено, что мегакариоциты несут рецепторы к эритропоэтину, поэтому введение эритропоэтина увеличивает количество мегакариоцитов в костном мозге и повышает уровень тромбоцитов в крови. Тестостерон и анаболические гормоны оказывают стимулирующее действие на мегакариопоэз. Интерфероны альфа и гамма ингибируют мегакариопоэз и приводят к снижению уровня тромбоцитов периферической крови, гомогенаты тромбоцитов так же ингибируют тромбоопоэз, что может быть обусловлено наличием альфа-гранул, фактора тромбоцитов 4, бета-тромбоглобулина [2, 19].

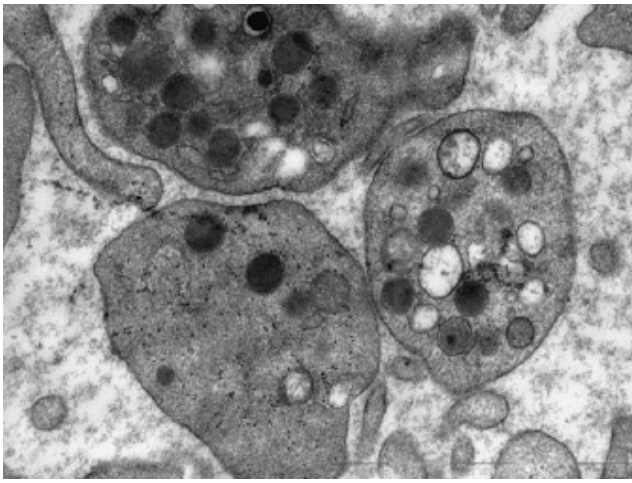
Тромбоцитоз характерен для всех хронических миелопролиферативных заболеваний, однако наиболее сложен дифференциальный диагноз между симптоматическим вторичным тромбоцитозом и дебютом эссенциальной тромбоцитемии. Это связано с тем, что ведущим синдромом ЭТ является, как правило, изолированный гипертромбоцитоз без лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, эритроцитоза, спленомегалии.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (синонимы: первичная тромбоцитемия, хронический мегакариоцитарный лейкоз, идиопатическая тромбоцитемия) – хроническое миелопролиферативное заболевание с преимущественной пролиферацией мегакариоцитов и повышенным образованием тромбоцитов. Клиническая картина ЭТ скудная, часто повышенный уровень тромбоцитов в общем анализе крови – единственная причина для направления пациента на консультацию к гематологу. В гемограмме наблюдается значительный тромбоцитоз (более  $450,0 \times 10^9/\text{л}$ ), нормальный или незначительно повышенный уровень лейкоцитов  $(10-15) \times 10^9/\text{л}$  без сдвига лейкоцитарной формулы влево, нормальный уровень гемоглобина. Спленоме-

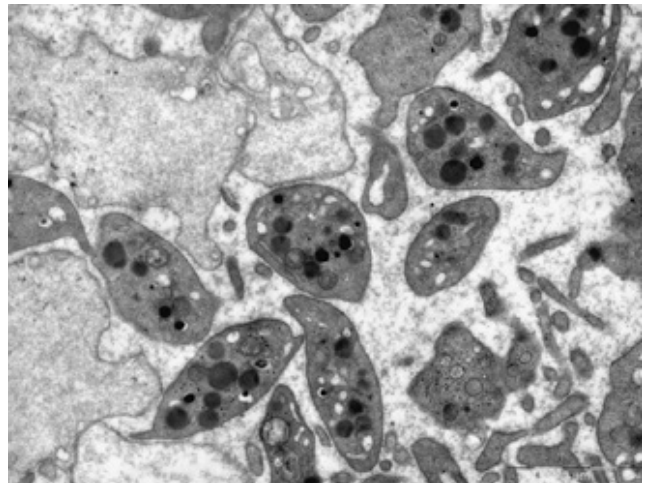
галия и гепатомегалия, как правило, отмечаются редко. Часто никаких жалоб в дебюте заболевания пациент не предъявляет. Высокий уровень тромбоцитов – фактор тромбогенного риска. На момент установления диагноза микроциркуляторные сосудистые осложнения составили 37%, тромбозы – 6%, кровотечения – 3% [19]. Микроциркуляторные осложнения проявляются онемением кончиков пальцев рук и ног, болями в икроножных мышцах при быстрой ходьбе, что обусловлено агрегацией тромбоцитов в сосудах микроциркуляции. Реже отмечается клиника эритромелалгии, которая проявляется острыми болями и чувством покраснения и отеком. В основе эритромелалгии не только агрегация тромбоцитов в артериолах, но и опосредованное ею воспаление стенок артериол и обструкция венул [7, 21]. Микроциркуляторные осложнения эффективно купируются приемом ацетилсалициловой кислоты в дозе 0,3 – 0,5 г. Гиперагрегация тромбоцитов в микроциркуляторном русле головного мозга сопровождается мигренеподобными головными болями, головокружением, преходящими нарушениями слуха и зрения, иногда имеют место микроинсульты. Осложнение ЭТ стенокардией встречается у молодых пожилого возраста. Тромботические осложнения более характерны для лиц старше 60 лет, особенно если у них до возникновения ЭТ отмечались тромбозы. Прямой связи между количеством тромбоцитов и микроциркуляторными, тромботическими осложнениями нет: нередки случаи, когда при уровне тромбоцитов более  $1500,0 \times 10^9/\text{л}$  не выявляется никакой клинической симптоматики [Демидова].

Диагностические критерии ЭТ [9]:

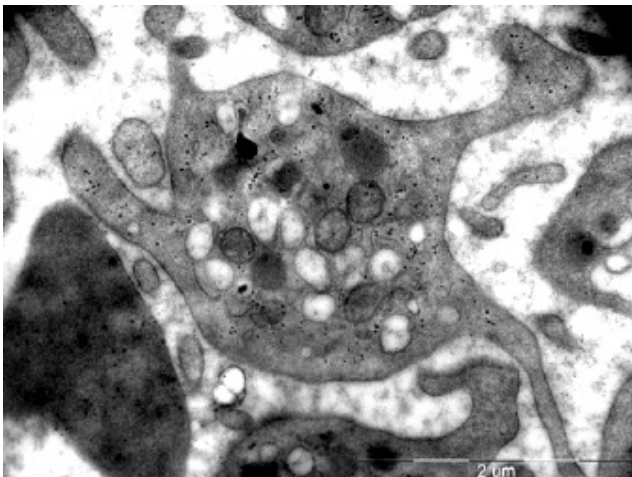
- постоянное повышение количества тромбоцитов более  $450,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- количество гемоглобина менее 130,0 г/л или нормальная масса циркулирующих эритроцитов;
- нормальное содержание



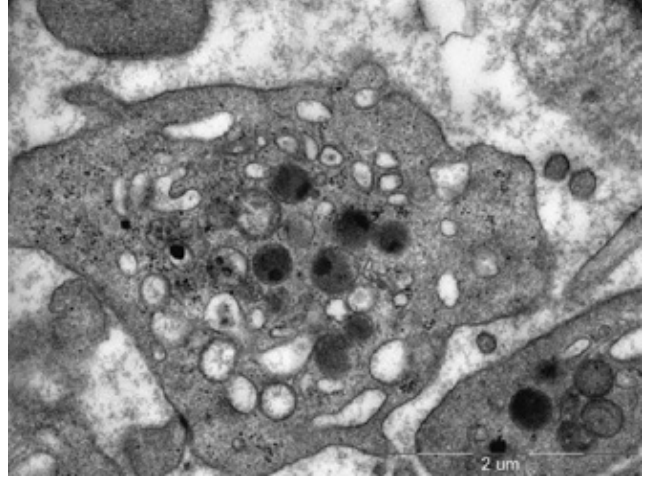
3А



3Б



3В



3Г

**Рисунок 3. Тромбоциты в периферической крови. Электроннограмма. Окраска уранилацетат, цитрат свинца. Ув. 23000.**

железа в костном мозге;  
 – при гистоморфологическом исследовании препарата костного мозга не выявляется коллагеновый фиброз;  
 – нет причин для развития вторичного тромбоцитоза.  
 – мутация в гене тирозинкиназы JAK2 (JAK2V6617F) [23].

При впервые выявленном повышенном уровне тромбоцитов рекомендуются следующие исследования [7]:

- общий анализ крови с тромбоцитами трехкратно с интервалом 3–5 дней;
- исследование уровней сывороточного ферритина и сывороточного железа;
- при уровне сывороточного ферритина менее 40,0 мкг/л провести курс «пробной ферротерапии» в дозе 100–160 мг двухвалентного железа ежедневно в течение месяца;
- поиск источника кровопотери;
- исследование С-реактивного белка количественно;
- общий анализ мочи;
- термометрия в течение 7 дней;
- УЗИ органов брюшной полости;
- осмотр гинеколога, уролога;
- УЗИ органов малого таза;

– колоноскопия.

При оценке динамики показателей тромбоцитов следует иметь в виду, что значения уровня тромбоцитов при реактивных тромбоцитозах обычно лежат в пределах  $(500,0 - 700,0) \times 10^9/\text{л}$ , не превышая, как правило, уровня  $800,0 \times 10^9/\text{л}$ , и сочетаются с высокими показателями СОЭ и С-реактивного белка, для них не характерна спленомегалия, и на фоне адекватной терапии воспалительного процесса уровень тромбоцитов нормализуется [3, 7, 19]. В то же время содержание тромбоцитов более  $1000,0 \times 10^9/\text{л}$  при постоянном росте их значений, наличие спленомегалии практически исключают симптоматический тромбоцитоз [3, 4, 19]. Предложенный алгоритм исследований позволит врачу правильно сориентироваться в клинической ситуации и своевременно направить пациента к гематологу. Цитостатическая терапия назначается, как правило, при тромбоцитозе более  $1000 \times 10^9/\text{л}$ . Преимущественно используются анагрелид, рекомбинантные интерфероны, гидроксимочевина.

**Тромбоцитопении.** Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  [17, 22]. Различают



следующие причины тромбоцитопений [14, 11].

1. Тромбоцитопении, обусловленные снижением продукции тромбоцитов.

– Гипопротрофия или гипоплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга: апластическая анемия, медикаментозная интоксикация, алкогольная интоксикация, вирусная инфекция, наследственная мегакариоцитарная аплазия, приобретенная изолированная мегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура, длительная гипоксия.

– Неэффективный тромбоцитопоез: мегалобластная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, дефицит тромбопоэтина, алкоголизм, вирусная инфекция, врожденные состояния.

– Метаплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга: лейкозы, множественная миелома, лимфомы, метастазы злокачественных опухолей, миелофиброз, гранулематозные инфекции.

2. Повышенное разрушение тромбоцитов или их потеря.

– Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное иммунологическими процессами, это аутоиммунные (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; тромбоцитопении при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах, лимфопролиферативных заболеваниях, при беременности, при приеме некоторых лекарственных средств), изоиммунные, аллоиммунные, трансиммунные, неонатальные тромбоцитопении; посттрансфузионная тромбоцитопения.

– Повышенное разрушение и потребление тромбоцитов, обусловленное не иммунологическими механизмами: ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, патология внутренней поверхности сосудов, ожоги, сепсис.

– Потеря тромбоцитов при тяжелом кровотечении.

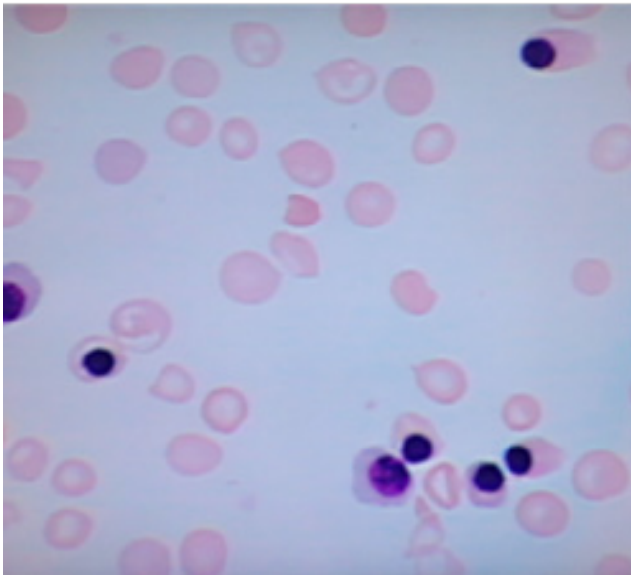
– Тромбоцитопения разведения при массивных трансфузиях.

3. Нарушение распределения пула тромбоцитов. Спленомегалия (неопластическая, инфекционная, конгестивная, неуточненного генеза).

**Нормобластоз в периферической крови.** Нормобласты (нормоциты, эритрокариоциты) – это ядросодержащие клетчатые эритроциты, которые у здорового человека находятся только в костном мозге. В ряду красных кровяных телец нормобласты

представляют собой промежуточные стадии между проэритробластом и нормальным эритроцитом. Различают базофильные, полихроматофильные и оксифильные нормобласты. Содержащая гемоглобин протоплазма нормобласта окрашивается или основными (базофильный), или одновременно и кислыми, и основными (полихроматофильный), или кислыми анилиновыми красками (оксифильный) нормобласты. В норме у человека нормобласты имеются лишь в костном мозге: у детей – как в длинных трубчатых, так и в коротких плоских костях, у взрослых лишь в последних [2, 15, 20]. В периферической крови нормобласты встречаются в обычных условиях лишь у новорожденных [2, 15]. В патологических состояниях могут появляться в крови при гемобластозах (в большинстве случаев при хронических миелолиферативных заболеваниях и остром эритромиелозе), анемиях разного происхождения, достигая особенно больших количеств (нормобластоз, рис. 4) – при усиленной регенерации крови на почве острых кровопотерь, при повышенном остром распаде эритроцитов без угнетения функции кроветворных органов (гемолиз) и при раздражении костного мозга на почве распространенных раковых метастазов в костях. Во всех этих случаях количество нормобластов увеличивается и в костном мозге. При появлении очагов экстрамедулярного кроветворения при гемобластозах нормобласты появляются и в них.

**Лейкопении и агранулоцитозы.** Удельный вес лейкопенических состояний среди других заболеваний системы крови довольно велик. Статистические данные свидетельствуют об увеличении за последние годы числа больных с выраженной лейкопенией. Нередко развитие данной патологии находится в определенной связи с применением в лечебной практике новых бактериостатических средств, с воздействием ионизирующей радиации, а также с увеличением эпизодов аллергических заболеваний. В оценке лейкопенических состояний врачу следует избегать двух противоположных тенденций: в одних случаях отсутствует должное внимание к лейкопении, являющейся началом тяжелой патологии системы крови, и не принимаются необходимые профилактические и лечебные меры, в других – любое снижение количества лейкоцитов расценивается как симптом тяжелой патологии с необоснованным применением сильнодействующих лейкопоэтических средств (средств, усиливающих интенсивность образования указанных форменных элементов крови). Поэтому для правильной оценки значения «индивидуальной» лейкопении необходимо по возможности выяснить ее причины и механизм развития, так как только подобное решение вопроса обеспечивает успех лечебно-профилактических мероприятий в каждом отдельном случае. Лейкопении часто



**Рисунок 4. Нормобластоз в периферической крови. Ув. 1000.**

сочетаются со значительным уменьшением количества нейтрофилов в периферической крови, поэтому по своей сути они являются нейтропениями или гранулоцитопениями (соответственно снижение количества нейтрофилов и гранулоцитов).

Причины гранулоцитопении при всем их разнообразии разделяются на экзогенные (действующие извне), эндогенные (возникающие в самом организме) и наследственные. К первой группе факторов относятся некоторые вещества, которые обладают токсическим действием, такие, как бензол, толуол, мышьяк, ртуть, некоторые лекарственные препараты, радиация, инфекционные заболевания.

Эндогенными причинами нейтропении могут являться нарушение эндокринной регуляции гранулоцитопоэза, т. е. образования гранулоцитов (тиреотоксикоз, недостаточность функции надпочечников, нарушение функции гипофиза), повышение функции селезенки, аллергические состояния.

Перечисленные лейкопении относят к группе функциональных. Но лейкопения и нейтропения могут быть проявлением нарушения костномозгового кроветворения при системной патологии крови: остром лейкозе и апластических состояниях. В ряде случаев не удается выявить причинный фактор, приводящий к развитию гранулоцитопении. В последнее время таких форм становится все меньше.

В последние годы выделяется особая группа наследственных нейтропений (постоянные и периодические нейтропении). Кроме того, лейкопении могут носить симптоматический характер в виде непостоянного гематологического признака при некоторых заболеваниях.

Умеренные бессимптомные лейкопении

без каких-либо клинических проявлений обнаруживаются случайно, являются одним из второстепенных и необязательных симптомов разных заболеваний. Характеризуются умеренным снижением количества лейкоцитов (до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и нерезкой гранулоцитопенией (40–60% от общего числа нейтрофилов). Функциональные свойства лейкоцитов не изменены. Миелопоэз не нарушен. Костный мозг нормален. Не отмечается также изменений формирования эритроцитов и тромбоцитов. Подобные лейко- и нейтропении носят чаще всего чисто симптоматический характер, сопровождая ряд заболеваний, не относящихся к системе крови (тиреотоксикоз, гастриты, энтероколиты, холециститы и многие другие). Резко выраженная лейкопения сопровождается обычно резким понижением количества нейтрофилов в периферической крови и носит название агранулоцитоза.

Очень важно определить, когда с уверенностью можно говорить о лейкопении. В существующих руководствах по гематологии и физиологии, а также в справочниках указывается нормальное содержание лейкоцитов, которое составляет  $4-9 \times 10^9/\text{л}$ , и врач при оценке патологических сдвигов исходит из этих цифр.

В последние годы гематологи всех стран отмечают тот факт, что при отсутствии какой-либо патологии у совершенно здоровых людей обнаруживается пониженное количество лейкоцитов (от  $4,0$  до  $2,0-2,5 \times 10^9/\text{л}$ ) с умеренной нейтропенией и относительным лимфоцитозом в лейкоцитарной формуле. В настоящее время лейкопенией принято считать содержание лейкоцитов в периферической крови менее  $3 \times 10^9/\text{л}$  [28]. Ситуации, когда имеются низкие цифры лейкоцитов (до  $1 \times 10^9/\text{л}$  и гранулоцитов до  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ), при которых тщательное клиничко-гематологическое обследование и последующее наблюдение не обнаруживают какой-либо патологии, могут расцениваться как «безопасная лейкопения». В развитии такой лейкопении имеет значение прежде всего индивидуальная конституциональная особенность регуляции кроветворения у каждого человека [2]. В таких случаях не требуется никакой терапии, стимулирующей образование в костном мозге и выход в периферическую кровь лейкоцитов.

В основе агранулоцитоза лежит клиничко-гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным исчезновением гранулоцитов из периферической крови. За агранулоцитоз следует принимать состояние, характеризующееся снижением числа лейкоцитов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  и/или гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ . Агранулоцитоз разделяется на две основные формы: миелотоксический и иммунный.

Одной из причин миелотоксического

агранулоцитоза могут быть цитостатические факторы любой природы – химиопрепараты, ионизирующая радиация, а также некоторые медикаменты, не используемые как химиопрепараты с цитостатической целью, но обладающие иногда подобным побочным эффектом (левомицетин и другие сульфаниламиды, аминазин, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты, содержащие анальгин, производные пирозолона, мерказолил, противотуберкулезные препараты и др.). Механизм миелотоксического агранулоцитоза обусловлен подавлением цитостатическими факторами клетки-предшественницы миелопоэза или полипотентной стволовой клетки.

Иммунный агранулоцитоз в отличие от миелотоксического обусловлен не остановкой продукции нейтрофилов, а их гибелью в крови и костном мозге, иногда вплоть до клеток-предшественниц гранулоцитарного ряда вследствие появления антигранулоцитарных антител (антител против гранулоцитов). Различают гаптеновый иммунный агранулоцитоз и аутоиммунный. Первый возникает под воздействием лекарственных препаратов, являющихся гаптенами (неполными антигенами), к которым относятся аминодопирин, анальгин, бутадион, сульфаниламиды, метилтиоурацил, ртутные, мочегонные, противотуберкулезные препараты - ПАСК, фтивазид, тубазид. Соединение антител с антигенами, фиксирующимися на поверхности лейкоцитов, сопровождается агглютинацией («склеиванием») и гибелью клеток. При аутоиммунном агранулоцитозе антилейкоцитарные антитела (антитела против лейкоцитов) возникают вследствие извращенной реакции иммунной системы с образованием аутоантител к лейкоцитам с неизменной антигенной структурой. Часто наблюдаются при больших коллагенозах (системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит), хронических гепатитах и т.д.

В развитии миелотоксического агранулоцитоза решающая роль принадлежит величине повреждающего воздействия – дозам медикаментов, ионизирующей радиации. При иммунном агранулоцитозе доза причинного фактора не имеет решающего значения, так как важнейшая роль в данном случае принадлежит индивидуальной чувствительности организма.

В клинических проявлениях миелотоксического и иммунного агранулоцитозов имеются различия. Иммунный агранулоцитоз, связанный с приемом медикаментов гаптенового ряда, чаще развивается остро, с быстрым нарастанием симптомов. Вскоре после приема медикаментов развиваются гранулоцитопения или агранулоцитоз, высокая лихорадка и быстрое присоединение инфекционных осложнений (ангина, стоматит, кандидамикоз

носоглотки, иногда и слизистой пищевода). Септические осложнения представляют основную опасность для жизни больного. Некротическая ангина является классическим проявлением агранулоцитоза. На миндалинах обнаруживаются грязно-серый налет, затем – некроз и язвы. Некротизация захватывает язычок, мягкое и твердое небо, часто возникает кровотечение. Однако некрозы могут локализоваться так же в кишечнике (некротическая энтеропатия – наиболее серьезное осложнение агранулоцитоза), в пищеводе, мочевом пузыре, женских половых органах. В легких нередко развивается пневмония, которая протекает атипично, часто приводит к образованию абсцесса, гангрены. Печень может быть умеренно увеличена, размеры селезенки, как правило, не изменены. Желтуха встречается довольно редко, в моче – умеренная альбуминурия (белок в моче), связанная с септическим состоянием. При иммунном агранулоцитозе в крови отмечается только агранулоцитоз. Число эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов не изменено. Геморрагический синдром не выражен. Костный мозг не опустошен, наблюдается снижение его клеточного состава за счет гранулоцитов. Лишь при обострениях агранулоцитоза наступает опустошение костного мозга.

Миелотоксический агранулоцитоз имеет особенности клинической и гематологической картины, что определяется спецификой его развития – высокой чувствительностью к повреждению стволовых и созревающих клеток костного мозга и очень малой чувствительностью зрелых элементов. Он начинается внезапно. Без каких-либо субъективных признаков болезни в крови снижается содержание лейкоцитов и, как правило, эритроцитов и тромбоцитов. Первые внешние признаки болезни: лихорадка, стоматит, «агранулоцитарная ангина», геморрагический синдром выявляются на фоне глубоких изменений в периферической крови и резкого снижения клеточности костного мозга. Поражение слизистой оболочки ротоглотки и желудочно-кишечного тракта с развитием некротической энтеропатии является одним из наиболее постоянных признаков миелотоксического агранулоцитоза, имеющим двойное происхождение.

К инфекционным осложнениям агранулоцитоза относятся так же сепсис (нередко – стафилококковый), медиастинит (воспаление средостения) и пневмонии. При этом пневмонии протекают на фоне скудных физикальных и рентгенологических данных.

Главная роль в борьбе с цитопеническими состояниями принадлежит профилактике. Учитывая выраженные воздействия лучевой энергии, производных бензола необходимы строгие меры защиты лиц, систематически



подвергающихся воздействию этих факторов. Одним из таких мероприятий является контроль за составом крови у них. Необходимы так же своевременные мероприятия по обеспечению мер безопасности. Это определяет наиболее эффективную форму динамического клинко-гематологического контроля – диспансерное наблюдение всех лиц с лейкопенией, нейтропенией и цитопенией.

Далеко не каждое снижение количества лейкоцитов требует энергичной, стимулирующей образование лейкоцитов терапии. Такая терапия необходима там, где лейкопения является следствием нарушения функции костного мозга. Терапевтические мероприятия при лейкопении различного происхождения зависят от их выраженности и клинических проявлений. В настоящее время в клинике применяется значительное количество препаратов, обладающих способностью стимулировать созревание гранулоцитов. К их числу относятся нуклеиновокислый натрий, пентоксил, лейкоген, батилол, которые являются физиологическими стимуляторами лейкопоэза. Однако лечебная эффективность этих препаратов оправдана лишь при умеренной лейкопении. При лечении агранулоцитоза используются препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов

В лечебной тактике агранулоцитоза необходимо исключение цитостатических препаратов, ионизирующего излучения, медикаментозных гаптенов. Особое значение имеет создание асептических условий (помещение больных в боксы или изоляторы с установленными бактерицидными лампами, ультрафиолетовое облучение палат), санация кожи и слизистых оболочек.

Лечение бактериальных осложнений антибиотиками должно быть неотложным с первых дней диагностирования агранулоцитоза. С целью адекватного лечения инфекционных осложнений у больных с агранулоцитозом, в период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным, необходимо назначение эмпирической антибактериальной терапии, которая может состоять из монотерапии карбапенемами, цефоперазоном/сульбактамом или комбинированной терапии – цефалоспоринами III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) при отсутствии почечной недостаточности или респираторными фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин). При отсутствии эффекта или появлении новых очагов на рентгенограммах

к проводимой терапии необходимо добавить ванкомицин, амфотерицин В или флуконазол. При подозрении на *P. aeruginosa* назначается антипсевдомонадный  $\beta$ -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или аминогликозидом. Назначается антимикотическая терапия. Для санации желудочно-кишечного тракта используются неабсорбируемые антибиотики внутрь. Обязательно применение препаратов гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов [18].

В терапии иммунного агранулоцитоза основную роль играют кортикостероидные гормоны. Преднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон используются как средства десенсибилизирующие, подавляющие образование агрессивных антител и стимулирующие созревание гранулоцитов. Восстановление белого ростка костного мозга в таких случаях идет быстро. Лечение гормонами прерывистыми курсами продолжается до полного выздоровления и до исчезновения аутоиммунных антител. При выраженных язвенно-некротических проявлениях необходима известная осторожность в отношении использования кортикостероидов. Больным миелотоксическим агранулоцитозом стероидные гормоны противопоказаны.

Прогноз при иммунном агранулоцитозе относительно благоприятен. Раннее и правильное лечение может привести к выздоровлению. При миелотоксическом агранулоцитозе прогноз зависит от тяжести поражения. Общая летальность при агранулоцитозе – около 25%, в основном за счет некротической энтеропатии, общего сепсиса, гангрены, чаще – при миелотоксической форме.

Признаком начинающегося восстановления кроветворения у больных агранулоцитозом является моноцитоз (увеличение количества моноцитов) с наличием их предшественников в крови. В дальнейшем могут отмечаться нейтрофильная, промиелоцитарная и даже псевдобластная лейкомоидные реакции.

Лица, болевшие агранулоцитозом, нуждаются в диспансерном наблюдении. В первую очередь это относится к тем больным, которые выписываются из стационара в удовлетворительном состоянии с достаточным числом лейкоцитов (3000–4000), но нередко с низким содержанием гранулоцитов. Это свидетельствует о недостаточном и неустойчивом восстановлении кроветворения. Периодический гематологический контроль периферической крови больных позволяет обнаружить постепенное падение числа гранулоцитов. Профилактика реальна при условии известной причины развития данного заболевания. В частности, должен

быть абсолютно исключен медикамент, вызвавший агранулоцитоз или лейкопению.

Псевдобластные лейкомоидные реакции. Псевдобластные лейкомоидные реакции встречаются крайне редко. Лейкемоидных реакций, где основную массу клеток в крови или костном мозге составляли бы бласты, не наблюдается. Псевдобластные лейкомоидные реакции иногда наблюдаются при выходе из иммунного агранулоцитоза. Они характеризуются наличием в крови и костном мозге значительного количества клеток с гомогенным ядром, единичными нуклеолами, голубой узкой цитоплазмой, не содержащей зернистости, которые ошибочно принимаются за бластные. В отличие от типичных бластов в этих клетках отсутствует нежная сеть и равномерность нитей хроматина. Временные бласты, исчезающие без применения цитостатического лечения и относимые к лейкомоидным реакциям, наблюдаются у новорожденных с генетическими дефектами хромосом, чаще – при синдроме Дауна. При тяжелом течении инфекционных заболеваний, сепсисе, метастатическом поражении костного мозга, на фоне лейкомоидной реакции нейтрофильного типа (появления в периферической крови метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) отмечается незначительное увеличение количества бластов в костном мозге и даже появление до 3% бластов в периферической крови. Авторы данной работы несколько раз наблюдали такую реакцию у больных с тяжелым течением дальневосточной геморрагической лихорадки с почечным синдромом [5]. В диагностике всегда помогала стерильная пункция, поскольку при лейкомоидной реакции в костном мозге никогда не наблюдается такого количества бластов, как при гемобластозах.

## Литература

1. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Клиническая гематология. СПб.: Фолиант, 2008. 484 с.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Издание третье в 3-х т. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Издание третье в 3-х т. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 408 с.
4. Войцеховский В.В., Хаустов А.Ф., Пивник А.В. Опухоли тонкой кишки как причина хронической железодефицитной анемии // Терапевтический архив. 2011. №10. С. 11–18.
5. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск: ОАО ПКИ «Зея», 2013. 231 с.
6. Гриншпун Л.Д., Пивник А.В. Гериатрическая гематология. Т. 1, 2. М.: Медиум, 2011–2012.
7. Демидова А.В. Эссенциальная тромбоцитемия // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина. 2007. С. 606 – 615.
8. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970. 800 с.
9. Клинические рекомендации по диагностике и терапии рН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. 2014 т. 59. №4. 31–56.
10. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В. и др. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. № 4. С. 51–54.
11. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология. 2-е изд., перераб., доп. СПб.: СпецЛит, 2011. 615 с.
12. Мещеряков А.А. Лейкемоидная реакция при солидных опухолях: клиническое наблюдение, обзор литературы // Клиническая онкогематология. 2009. № 2. С. 56–58.
13. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. М. ООО «Юнион Принт». 11 с.
14. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т.4. М.: Медицинская литература. 2001. 02 с.
15. Павлова М.В. Гематологические болезни у детей. Минск, «Высшая школа», 1996. 440 с.
16. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. 776 с.
17. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. М. 2018. Т.1. 1006 с.
18. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М. Практика, 2018 г. Т.2. 1256 с.
19. Смирнова Л.А., Семенихин А.В., Костко Н.А. Тромбоцитозы // Медицинские новости. 2005. №9. С. 36–39.
20. Adamson J.W. Erythropoietin: In vitro and in vivo studies of the regulation of erythropoiesis // Schweiz. Med. Wschr. 1988. Vol.118, №42. P.1501-1506.
21. Campbell P.J., Green A.R. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia // Hematology (Amer. Soc. Hematol. Educ. Program.). 2005. P. 201–208.
22. Imashuku S., Hibi S. Cytokines in hemophago-

cytic syndrome. Brit. J. Hematol. 1991; 77: 438.

23. Vainchenker W., Constantinescu S. N. A unique activating mutation in JAK2 (V617F) at the origin of polycythemia vera and allows a new classification of myeloproliferative disease // Hematology (Amer. Soc. Hematol. Educ. Program.). 2005. P. 195–200.

Статья поступила в редакцию 20.09.2019

#### Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: [voitsehovskij@yandex.ru](mailto:voitsehovskij@yandex.ru)

Целуйко Сергей Семенович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой гистологии с биологией ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: [AmurSMA@AmurSMA.su](mailto:AmurSMA@AmurSMA.su), [science.dep@AmurSMA.su](mailto:science.dep@AmurSMA.su)

УДК 616 – 006.03

О.С. Олифирова, Д.М. Сафронова

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

#### ГИГАНТСКАЯ ЛИПОМА ЯГОДИЧНОЙ ОБЛАСТИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Частота опухолей мягких тканей в общей структуре онкологической заболеваемости составляет около 5%. Липомы – доброкачественные опухоли жировой ткани являются довольно распространенной патологией и локализуются преимущественно на груди, спине, конечностях [1]. Липомы могут располагаться как поверхностно, так и в более глубоких пространствах: межфасциальном, межмышечном, подмышечном. Глубокая локализация опухолевых образований создает определенные трудности в выявлении их размеров, распространенности относительно сосудисто-нервных стволов. Кроме того, при их быстром росте, несмещаемости, значительной плотности возникает необходимость дифференциальной диагностики с саркомами мягких тканей. В настоящее время предлагаются помимо клинических ультразвуковые, КТ и МРТ-критерии, которые позволяют не только уточнить локализацию опухоли, но и выявить дифференциальные признаки доброкачественности и злокачественности жировых опухолей мягких тканей [2, 3].

Липомы ягодичной области, особенно больших и гигантских размеров, локализующиеся в ягодичной области, встречаются редко. Поэтому такого рода наблюдения представляют интерес для клинической практики.

Больная К. (и. б. № 8652), возраст 69 лет, поступила в хирургическое отделение Амурской областной клинической больницы (база кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России) 18.04.2018 с жалобами на наличие больших размеров плотного образования в области правой ягодицы, его рост, дискомфорт при ходьбе.

Анамнез заболевания. Больна в течение 10 лет: после травмы (падение с высоты собственного роста) и сильного ушиба правой ягодицы появилось небольшое уплотнение в правой ягодичной области, которое не

---

**Резюме** Представлен редкий случай локализации гигантской липомы в правой ягодичной области. Для диагностики использованы методы УЗИ, МРТ, пункционная биопсия. Выполнено успешное хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** гигантская липома, ягодичная область, хирургия.