

Глава 14

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Патологические сдвиги в системе крови выявляются при морфологических и функциональных нарушениях в органах, принимающих участие в процессах гемопоэза и кроверазрушения, а также при расстройствах их регуляции в результате прямого действия различных повреждающих факторов, при ряде инфекционных заболеваний и собственно болезнях системы крови.

14.1. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О КРОВЕТВОРЕНИИ.

ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ

Согласно современной схеме кроветворения (рис. 14-1, см. цв. вклейку), предложенной А.И. Воробьевым и И.Л. Чертковым (1973), все клетки крови подразделяются на 3 большие отдела: родоначальные (или стволовые) кроветворные (1–2% от общей массы клеток крови), промежуточные (25–40%) и зрелые (60–75%).

В пределах этих 3 отделов все клетки крови дополнительно разделены на 6 классов:

- I. Полипотентные стволовые кроветворные клетки.
- II. Полиолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- III. Моноолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- IV. Бласты.
- V. Созревающие клетки.
- VI. Зрелые клетки.

Стволовые кроветворные клетки (СКК) — гетерогенная популяция родоначальных морфологически нераспознаваемых клеток

кроветворной системы. По степени дифференцированности и пролиферативному потенциалу выделяют полипотентные стволовые (I класс), полиолигопотентные (II класс) и моноолигопотентные (III класс) коммитированные клетки-предшественницы.

Полипотентные стволовые кроветворные клетки (ПСКК) обладают способностью к дифференцировке в различных направлениях.

Еще со времен А.А. Максимова (1923) признавалось, что стволовая клетка полипотентна и что ее дифференцировка в определенном направлении осуществляется под влиянием воздействий, обуславливающих ее трансформацию в сторону гранулоцитарных, эритроидных, макрофагальных и мегакариоцитарных форм клеток. Установлено также, что стволовая клетка иммунокомпетентна и способна образовывать клетки иммунного ответа (лимфоидные клетки).

Считается, что стволовые клетки находятся в костном мозгу (1 на 8000 кроветворных клеток, $30 \cdot 10^3$ на мышь), являющемся основным их поставщиком в постэмбриональный период. Из костного мозга стволовые клетки могут поступать в кровь и циркулировать в кровяном русле; не исключена возможность их поступления и из селезенки. В тимусе и лимфатических узлах стволовые клетки отсутствуют.

Проблема превращения ПСКК в коммитированные клетки-предшественницы окончательно не решена. Согласно стохастической модели кроветворения J.E. Till et al. (1964), процесс коммитирования происходит случайно и не зависит от внешних воздействий. В то же время, согласно теории J.J. Trentin (1976), созревание ПСКК и превращение их в зрелые элементы протекают под влиянием гемопоэзиндуцирующего микроокружения.

Согласно гипотезе R. Schofield (1978), в кроветворной ткани существуют специализированные образования — «ниши», в которых ПСКК находятся в заторможенном состоянии и не реагируют на действие внешних стимулов. Покинув «нишу», стволовые клетки попадают под влияние гемопоэтических факторов и необратимо дифференцируются. При этом гипотеза предполагает, что процесс выхода родоначальных элементов из данных образований происходит случайно.

Вышесказанному принципиально не противоречит и теория клональной сукцессии (Кау, 1965), согласно которой стволовые кроветворные клетки обладают высоким, но не безграничным пролиферативным потенциалом.

По теории И.Л. Черткова и Н.И. Дризе (1998), ПСКК закладываются только в эмбриогенезе и расходуются последовательно, образуя сменяющие друг друга клоны клеток, аналогично тому, как это происходит в яичниках. Считается, что на всех кроветворных территориях в течение жизни мыши функционирует около 6000 клонов.

У человека ПСКК выявляются во фракциях клеток, содержащих маркер примитивных клеток CD34. При этом преобладающим мембранным иммунофенотипом ПСКК является фенотип CD34+CD45+(low)CD38+HLA-DR+CD71+.

Большинство полипотентных клеток (около 90%) находится вне митотического цикла в стадии покоя — G0; многие из стволовых клеток существуют в конце G1-фазы клеточного цикла и способны к быстрому переходу в фазу синтеза ДНК — S-фазу.

Показано, что из одной начавшей дифференцировку стволовой клетки может образовываться около 1 млн эритроцитов и 100 тыс. гранулоцитов и макрофагов.

Согласно современным представлениям, полипотентная стволовая клетка является округлым мононуклеаром, близким по морфологии к костно-мозговому лимфоциту относительно небольшого размера (8–10 мкм), с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, который не обладает прилипающей способностью и фагоцитарной активностью.

Колониеобразующие единицы селезенки (КОЕс). Первый метод, позволивший по существу доказать наличие в кроветворной ткани ПСКК, был предложен в 1961 г. J.E. Till и E.A. McCulloch, которые продемонстрировали способность кроветворных клеток при трансплантации смертельно облученным мышам образовывать в их селезенке колонии нескольких гистологических типов: эритроидные (42%), гранулоцитарные (21%), мегакариоцитарные (21%) и смешанные (16%); лимфоидные колонии в селезенке не образовывались. Было показано, что каждая такая колония представляет собой клон-потомство одной клетки — колониеобразующей единицы в селезенке — КОЕс. Для этого донорские кроветворные клетки метили облучением в низкой дозе (2 Гр). Метка (кольцевая хромосома) обнаруживалась в клетках всех колониальных линий, развивающихся в селезенке облученной мыши-реципиента. Позднее с помощью хромосомного маркера была обнаружена способность КОЕс дифференцироваться в лимфоциты, поскольку кольцевая хромосома выявлялась не только в клетках селезеночных колоний,

но и в лимфоцитах лимфатических узлов, тимуса и костного мозга облученных мышей.

Считается, что КОЕс относятся к категории более зрелых полипотентных клеток-предшественниц. При этом сама их популяция гетерогенна, т.е. отдельные КОЕс различаются по физическим константам (диаметру, плавучей плотности и др.), функциональным особенностям, радиорезистентности и др.

Полилигопотентные коммитированные (или полустволовые) **клетки-предшественницы**. Этот класс составляют преимущественно клетки-предшественницы миелопоэза — КОЕ-ГЭММ — клетки, дающие смешанные колонии из гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов и мегакариоцитов. Они определяются методами «клональных культур» *in vitro* либо в диффузионных камерах *in vivo*. Предположительно к этому классу клеток относится также клетка-предшественница лимфопоэза. Кроме того, в этот класс входят клетки-предшественницы, более ограниченные в дифференцировке, т.е. способные образовывать смешанные колонии из двух типов клеток, например из гранулоцитов и макрофагов (КОЕ-ГМ).

Монолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы дают начало отдельным росткам миелопоэза. К ним относятся КОЕ-Г — клетки-предшественницы гранулоцитов и более зрелые их потомки: КОЕ-Н, КОЕ-Эо и КОЕ-Ба — клетки-родоначальницы соответственно нейтрофильного, эозинофильного и базофильного (включая тучные клетки) рядов дифференцировки гранулоцитов; КОЕ-М — клетки-предшественницы моноцитопоэза (макрофагов); КОЕ-Мгкц — клетки-предшественницы мегакариоцитов. Клетками-предшественницами красного ряда являются бурстобразующие единицы: БОЕ-Э незрелая, нечувствительная к эритропоэтину, и БОЕ-Э зрелая, чувствительная к эритропоэтину. Зрелая БОЕ-Э дифференцируется в КОЕ-Э, дающую начало *in vitro* небольшим эритроидным колониям. К этому классу клеток относят также преТ- и преВ-клетки, дифференцирующиеся в направлении Т- и В-линий лимфоидных клеток.

Пролиферация коммитированных клеток всех типов (поли- и монолигопотентных) регулируется ростовыми факторами, секреция которых зависит от существующего запроса организма, т.е. представляет собой уже не стохастический, а детерминированный процесс. По мере созревания клеток снижается их пролиферативный потенциал, но повышается пролиферативная активность. В целом, по мнению А.И. Воробьева и соавт. (1995), в этом отделе

взаимоотношения между отдельными типами клеток строятся не только в вертикальном срезе, но и в горизонтальном. Возможен пропуск некоторых стадий дифференцировки, что может определяться возросшей потребностью организма в клетках определенного типа.

К **отделу промежуточных клеток** относятся бласты (IV класс) и созревающие клетки (V класс).

Бласты представляют собой активно пролиферирующие клетки, распознаваемые не только по иммунофенотипическим, но и по морфологическим и цитохимическим признакам, что позволяет различать их с помощью методов дифференциальной окраски. К ним относятся миелобласты, монобласты, мегакариобласты, эритробласты, лимфобласты.

Созревающие клетки еще не полностью дифференцированы, но часть из них уже утрачивает способность к пролиферации. К пролиферирующим клеткам этого класса относятся клетки гранулоцитарного ряда — промиелоциты, нейтрофильные, эозинофильные и базофильные миелоциты; промоноцит; промегакариоцит; мегакариоцит; клетки эритроидного ряда — пронормобласты, базофильный и полихроматофильный нормобласты; пролимфоциты. Непролиферирующими клетками являются нейтрофильные, эозинофильные и базофильные метамиелоциты и палочкоядерные гранулоциты, оксифильный нормобласт и ретикулоцит.

Зрелые клетки (VI класс) являются непролиферирующими специализированными клетками крови, выполняющими строго определенные функции в организме (фагоцитарную, про- и противовоспалительную, трофическую, гемопоэтическую и др.). Они представлены сегментно-ядерными нейтрофилами, эозинофилами и базофилами, тучными клетками, моноцитами, тромбоцитами, эритроцитами, Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами.

В тканях созревшие моноциты превращаются в макрофаги. В-лимфоциты способны дифференцироваться последовательно в плазмобласты, проплазмоциты и плазматические клетки.

К зрелым клеткам относятся также 3 популяции дендритных клеток, различающихся по происхождению: дендритные клетки макрофагального происхождения (миелоидные), дендритные клетки лимфоидного происхождения и клетки Лангерганса, происходящие напрямую из CD34-позитивных ПСКК.

Гемопоэзиндуцирующее микроокружение (ГИМ). Согласно современным представлениям, ГИМ имеет решающее значение в