

# ГЕМАТОЛОГИЯ

*Руководство для врачей*

Под редакцией Н. Н. Мамаева

*2-е издание, дополненное и исправленное*

Серия «Руководство для врачей»  
под общей редакцией С. И. Рябова

Санкт-Петербург  
СпецЛит  
2011

Серия «Руководство для врачей»  
под общей редакцией С. И. Рябова

Авторы:

*Афанасьев Борис Владимирович* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, директор клиники трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Волкова Ольга Ярославовна* — канд. биол. наук, заведующая лабораторией тканевого типирования «ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова»

*Гананиев Абдулбасыр Абдурахманович* — д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Зарицкий Андрей Юрьевич* — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Зубаровская Людмила Степановна* — д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Мамаев Николай Николаевич* — д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Михайлова Наталья Борисовна* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории трансплантологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Моисеев Сергей Иванович* — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Папаян Людмила Петровна* — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории свертывания крови ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Росздрава»

*Фрегатова Любовь Михайловна* — д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

*Шитикова Анастасия Семеновна* — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Росздрава»

**Гематология** : руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мамаева. —  
Г33 2-е изд., доп. и испр. — СПб. : СпецЛит, 2011. — 615 с. : ил.  
ISBN 978-5-299-00361-1

Руководство для врачей посвящено анализу современных аспектов теоретической и клинической гематологии. Написано ведущими специалистами-гематологами Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова с участием сотрудников Российского НИИ гематологии и переливания крови. В книге с современных позиций представлены основы гемопоэза, иммуногенеза и свертывания крови. Детально освещены принципы современной диагностики и лечения всех основных видов анемий, геморрагических диатезов, гипоплазий кроветворения и эозинофилий, острых и хронических лейкозов, миелодиспластических синдромов и лимфом, представлены подробные данные по трансфузиологии и компонентной терапии, а также трансплантациям гемопоэтических стволовых клеток. Специальной главой посвящена консультативной гематологии — теме, которая в отечественной литературе обсуждается редко.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, прежде всего терапевтов, хирургов, трансфузиологов, а также студентов старших курсов медицинских факультетов университетов.

УДК 616.15

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения .....	7
Предисловие .....	13
<b>Глава 1. Регуляция кроветворения в норме (Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев)</b> ..	14
1.1. Цитокины — регуляторы кроветворения .....	20
1.2. Лимфопоэз (Н. В. Михайлова) .....	25
1.3. Мегакариопоэз (Н. Н. Мамаев) .....	27
<i>Литература</i> .....	34
<b>Глава 2. Нормальный гемостаз (Л. П. Папаян, А. С. Шитикова)</b> .....	36
2.1. Роль сосудистой стенки в гемостазе .....	36
2.2. Роль тромбоцитов в гемостазе .....	37
2.3. Участие плазменных компонентов в гемостазе .....	44
<i>Литература</i> .....	54
<b>Глава 3. Геморрагические диатезы (А. С. Шитикова, Л. П. Папаян)</b> .....	55
3.1. Семиотика и лабораторная диагностика геморрагических диатезов, обусловленных нарушениями в системе гемостаза .....	55
3.2. Вазопатии .....	73
3.3. Тромбоцитопении (Н. Н. Мамаев) .....	74
3.4. Тромбоцитопатии .....	87
3.4.1. Наследственные тромбоцитопатии .....	88
3.4.2. Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии .....	92
3.5. Нарушения плазменного звена гемостаза — коагулопатии .....	92
3.5.1. Врожденные (наследственные) коагулопатии .....	92
3.5.2. Приобретенные коагулопатии .....	112
<i>Литература</i> .....	119
<b>Глава 4. Анемии (А. А. Ганапиев, С. И. Моисеев)</b> .....	120
4.1. Общие подходы к диагностике анемий .....	126
4.2. Анемии, связанные с нарушением продукции эритроцитов .....	137
4.2.1. Железодефицитная анемия .....	137
4.3. Анемия на фоне хронического заболевания .....	147
4.4. Анемии при заболеваниях почек и эндокринной недостаточности (анемии на фоне снижения продукции эритропоэтина) .....	150
4.5. Мегалобластные анемии .....	152
4.6. Сидеробластные анемии .....	157
4.7. Апластические анемии .....	161
4.8. Приобретенная парциально-красноклеточная аплазия .....	177
4.9. Гемолитические анемии .....	181
4.10. Приобретенные гемолитические анемии .....	183
4.11. Наследственная микросфероцитарная анемия .....	187
4.12. Энзимопатии .....	190
4.12.1. Анемия, связанная с дефицитом пируваткиназы .....	190
4.12.2. Анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы .....	192
4.13. Гемоглобинопатии .....	194
4.13.1. Серповидно-клеточная анемия .....	195
4.13.2. Талассемии .....	198
4.14. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия .....	203
4.15. Аутоиммунные гемолитические анемии .....	209
<i>Литература</i> .....	214
<b>Глава 5. Нейтропении (А. А. Ганапиев, Б. В. Афанасьев)</b> .....	216
5.1. Врожденные нейтропении .....	217
5.1.1. Тяжелые врожденные нейтропении .....	218

5.1.2. Редкие врожденные синдромы, сопровождающиеся нейтропенией	227
5.1.3. Нейтропении вследствие нарушений метаболизма	231
5.1.4. Расовые, этнические и семейные нейтропении	232
5.2. Приобретенные хронические нейтропении	233
5.2.1. Идиопатические (первичные) хронические нейтропении	233
5.2.2. Вторичные хронические нейтропении	235
5.2.3. Нейтропении как следствие воздействия химических соединений	237
5.3. Дифференциальная диагностика хронических нейтропений	237
<i>Литература</i>	238
<b>Глава 6. Эозинофилии (Н. Б. Михайлова, Б. В. Афанасьев)</b>	239
6.1. Морфология и функции эозинофилов	240
6.2. Реактивные эозинофилии	242
6.3. Клональные заболевания, протекающие с эозинофилией	248
6.3.1. Гемобластозы	248
6.3.2. Гиперэозинофильный синдром	250
<i>Литература</i>	265
<b>Глава 7. Острые лейкозы (Н. Н. Мамаев)</b>	266
7.1. Острые лимфобластные лейкозы	268
7.2. Острые нелимфобластные лейкозы	280
<i>Литература</i>	293
<b>Глава 8. Миелодиспластические синдромы (Н. Н. Мамаев)</b>	295
<i>Литература</i>	308
<b>Глава 9. Хронический миелолейкоз (Н. Н. Мамаев, А. Ю. Зарицкий)</b>	310
<i>Литература</i>	327
<b>Глава 10. Истинная полицитемия (Н. Н. Мамаев)</b>	329
<i>Литература</i>	340
<b>Глава 11. Идиопатический миелофиброз и эссенциальная тромбоцитемия (Н. Н. Мамаев)</b>	342
11.1. Идиопатический миелофиброз	342
11.2. Эссенциальная тромбоцитемия	350
<i>Литература</i>	354
<b>Глава 12. Хронический лимфолейкоз (Н. Н. Мамаев)</b>	355
12.1. Волосатоклеточный лейкоз	367
<i>Литература</i>	373
<b>Глава 13. Парапротеинемические гемобластозы (Н. Н. Мамаев)</b>	375
13.1. Множественная миелома	375
13.2. Макроглобулинемия Вальденстрема	390
13.3. Болезни тяжелых цепей	395
13.3.1. Болезнь тяжелых $\gamma$ -цепей	396
13.3.2. Болезнь тяжелых $\alpha$ -цепей	396
13.3.3. Болезнь тяжелых $\mu$ -цепей	397
<i>Литература</i>	398
<b>Глава 14. Лимфомы (Н. Б. Михайлова, Б. В. Афанасьев)</b>	399
14.1. Индолентные В-клеточные лимфомы	417
14.1.1. Лимфома маргинальной зоны	417
14.1.2. MALT-лимфома	417
14.1.3. Селезеночная лимфома маргинальной зоны	420
14.1.4. Нодальная лимфома маргинальной зоны с моноцитоподобными клетками или без них	421
14.1.5. Фолликулярная лимфома	421

14.2. Агрессивные В-клеточные лимфомы	428
14.2.1. Диффузная В-крупноклеточная лимфома	428
14.2.2. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома	432
14.3. Высокоагрессивные В-клеточные лимфомы	434
14.3.1. Лимфома из клеток зоны мантии	434
14.3.2. Лимфома (лейкоз) Беркитта	436
14.3.3. Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома	439
14.3.4. Лимфома с первичным выпотом	439
14.4. ALK-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома	440
14.5. В-клеточные кожные лимфомы	440
14.5.1. Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра	442
14.5.2. Первичная кожная лимфома маргинальной зоны	442
14.5.3. Первичная кожная В-крупноклеточная лимфома (ног)	442
14.6. Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы	443
14.6.1. Т-клеточная лимфома (лейкемия) взрослых	443
14.6.2. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	444
14.6.3. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	445
14.6.4. Анапластическая крупноклеточная лимфома	446
14.6.5. Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	448
14.6.6. Т-клеточный крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз	449
14.6.7. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	450
14.7. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания	451
14.8. Лимфома Ходжкина	453
14.9. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении лимфом	463
14.10. Роль аллогенной (донорской) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомами	468
<i>Литература</i>	469
<b>Глава 15. Гемокомпонентная и инфузионно-трансфузионная терапия</b> ( <i>Л. М. Фрегатова</i> )	472
15.1. Основы трансфузионной медицины ( <i>О. Я. Волкова, Л. М. Фрегатова</i> )	472
15.1.1. Общие положения трансфузионной иммунологии (иммуногематологии)	473
15.1.2. Антигены эритроцитов	474
15.1.3. Антигены тромбоцитов	483
15.1.4. Антигены лейкоцитов	483
15.1.5. Антигены нейтрофилов	486
15.1.6. Антигены плазменных белков	486
15.2. Методы и средства гемокомпонентной терапии	487
15.2.1. Получение и клиническое использование эритроцитарной массы	488
15.2.2. Получение и клиническое использование концентрата лейкоцитов	491
15.2.3. Получение и клиническое использование плазмы крови	495
15.2.4. Получение и клиническое использование концентрата тромбоцитов	500
15.2.5. Посттрансфузионные реакции и осложнения	511
15.3. Современные кровезаменители	521
15.3.1. Гемодинамические (волемические, протившоковые) кровезаменители	521
15.3.2. Детоксикационные кровезаменители	524
15.3.3. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного состояния	525

15.3.4. Кровезаменители — переносчики кислорода . . . . .	527
15.3.5. Полифункциональные (комплексные) кровезаменители . . . . .	530
15.3.6. Препараты для парентерального питания . . . . .	530
<i>Литература</i> . . . . .	536
<b>Глава 16. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гематологических заболеваниях (Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев)</b> . . . . .	537
16.1. Виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	539
16.2. Подбор донора гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	540
16.3. Источники гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	542
16.4. Осложнения при заготовке и особенности применения трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток, полученных из различных источников . . . . .	546
16.5. Криоконсервирование гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	549
16.6. Инфузия концентрата гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	549
16.7. Подготовка пациента к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	551
16.7.1. Режимы кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	552
16.7.2. Режимы кондиционирования при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	553
16.8. Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	554
16.9. Особенности применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при различных заболеваниях кроветворной системы . . . . .	556
16.9.1. Острые лейкозы . . . . .	556
16.9.2. Миелодиспластические синдромы . . . . .	563
16.9.3. Миелопролиферативные заболевания . . . . .	565
16.9.4. Лимфопролиферативные заболевания . . . . .	569
16.9.5. Депрессии кроветворения различной этиологии и врожденные заболевания . . . . .	576
16.10. Осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	577
16.10.1. Осложнения раннего периода . . . . .	577
16.10.2. Осложнения позднего периода . . . . .	587
<i>Литература</i> . . . . .	591
<b>Глава 17. Консультативная гематология (Н. Н. Мамаев)</b> . . . . .	593
17.1. Заболевания печени и алкоголизм . . . . .	593
17.2. Заболевания почек . . . . .	594
17.3. Беременность . . . . .	595
17.4. Гематологические проблемы у хирургических больных . . . . .	599
17.5. Гематологические проблемы в педиатрии . . . . .	601
17.6. Онкологические заболевания . . . . .	604
17.7. Хронические воспаления . . . . .	605
17.8. Инфекционные заболевания . . . . .	606
17.9. Синдром приобретенного иммунодефицита . . . . .	607
<i>Литература</i> . . . . .	608
<b>Приложение</b> . . . . .	609

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

6-МП	— 6-меркаптопурин
АА	— апластическая анемия
АВЛ	— активированные В-лимфоциты
АВР	— активированное время рекальцификации
АГГ	— агаммаглобулинемия
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АИГА	— аутоиммунная гемолитическая анемия
АИК	— аппарат искусственного кровообращения
АИТ	— аутоиммунная тромбоцитопения
АИТКЛ	— ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
АК	— аминокислота
АККЛ	— анапластическая крупноклеточная лимфома
АЛГ	— антилимфоцитарный иммуноглобулин
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
алло-ТГСК	— аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
алло-ТКМ	— аллогенная трансплантация костного мозга
алло-ТПСК	— аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМФ	— аденозин-монофосфат
АПС	— активированный протеин С
АПТ	— абсолютный прирост тромбоцитов
АПТВ (АЧТВ)	— активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время
АРА-С	— цитозин-арабинозид
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ III	— антитромбин III
АТГ	— антигитимотицитарный глобулин
АТГАМ	— анти-Т-глобулин
АТФ	— аденозинтрифосфат
ауто-ТГСК	— аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ауто-ТКМ	— аутологичная трансплантация костного мозга
ауто-ТПСК	— аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток
аХМЛ	— атипично протекающий хронический миелолейкоз
БВ	— болезнь Виллебранда
БГ	— болезнь депо гликогена
БЕ	— единица Бетесда (единица измерения титра ингибиторов)
БОЕ	— бурст-образующая единица
БОЕ-Э	— бурст-образующая единица эритропоэза
БОЕ-МГК	— бурст-образующая единица мегакариоцитов
БОЛ	— бифенотипический острый лейкоз
БСВ	— бессобытийная выживаемость
БТЦ	— болезнь тяжелых цепей
БШ	— Березовского — Штернберга
БЭП	— большой эозинофильный протеин
ВД	— врожденный дискератоз
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВК	— время кровотечения
ВКЛ	— волосатоклеточный лейкоз (лейкемия)
ВОБП	— веноокклюзионная болезнь печени
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВЦН	— врожденная циклическая нейтропения
ВЭБ	— вирус Эпштейна — Барр
Г-6-ФД	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГА	— гемолитическая анемия
ГБН	— гемолитическая болезнь новорожденных
ГКГ	— главный комплекс гистосовместимости
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГП	— гликопротеин
ГСК	— гемопоэтические стволовые клетки
ГЭК	— гидроксипропилированный крахмал
ГЭС	— гиперэозинофильный синдром
ДАГ	— диацилглицерол
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДАВП	— десмопрессин
ДВККЛ	— диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДЛХА	— дефицит лецитин-холестерол-ацетилтрансферазы
ДМАЦ	— диметилацетатамид
ДМСО	— диметилсульфоксид
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФГ	— дифосфоглицерат
ЕК	— естественные киллеры
ЖДА	— железодефицитная анемия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖЭ	— жировые эмульсии
ЗЛ	— злокачественная лимфома
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИГЭС	— идиопатический гиперэозинофильный синдром
ИЛ	— интерлейкин
ИЛП	— искусственное лечебное питание
ИМ	— идиопатический миелофиброз
ИНН	— изоиммунная неонатальная нейтропения
ИП	— истинная полицитемия
ИРФ-1	— интерферон-регулирующий фактор-1
ИТП	— иммунная тромбоцитопения
ИФ	— интерферон
КГ	— концентрат гранулоцитов
кДа	— килодальтон
КДЛ	— концентрат донорских лимфоцитов
КЛ	— концентрат лимфоцитов
КЛЛ	— крупноклеточная лимфоцитарная лимфома
КМ	— костный мозг
КОЕ	— колониеобразующие единицы
КОЕ-Базо	— колониеобразующие единицы базофилопоза
КОЕ-Г	— колониеобразующие единицы гранулопоза
КОЕ-ГМ	— колониеобразующие единицы гранулоцитопоза и моноцитопоза
КОЕ-МГК	— колониеобразующие единицы мегакариоцитов
КОЕ-ГЭММ	— колониеобразующие единицы гранулоцитопоза, эритропоза, моноцитопоза и мегакариоцитопоза
КОЕ-Mer	— колониеобразующие единицы мегакариоцитопоза
КОЕ-Ф	— колониеобразующие единицы фибробластов
КОЕ-Э	— колониеобразующие единицы эритропоза
КОЕ-Эо	— колониеобразующие единицы эозинофилопоза
КОС	— кислотно-основное состояние
КП	— крипреципитат
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КТ	— концентрат тромбоцитов
ЛБ	— лимфома Беркитта
ЛБО	— лейкаферез большого объема
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛИФ	— ингибирующий лейкемию фактор
ЛКМ	— лимфома из клеток мантии
ЛМЗ	— лимфома маргинальной зоны
ЛМП	— латентный мембранный протеин
ЛП	— лекарственные препараты
ЛПУ	— лечебно-профилактические учреждения
ЛЦМ	— легкие цепи миозина
ЛХ	— лимфома Ходжкина
М1—М8	— варианты острого миелоидного лейкоза
МА	— метилмалоновая ацидурия
МВ	— макроглобулинемия Вальденстрема
МГ	— модифицированный гемоглобин



МГК	— мегариоциты
МДС	— миелодиспластический синдром
МЕ	— международные единицы
МК	— миелокакексия
ММ	— множественная миелома
МНК	— мононуклеары
МНО	— международное нормализованное отношение
МО	— молекулярный ответ
МОБ	— минимальная остаточная болезнь
МП	— мелфалан, преднизолон
МПИ	— Международный прогностический индекс
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НАГТ	— не прямой антиглобулиновый тест (непрямая проба Кумбса)
НАДФ	— никотинамид-динуклеотидфосфат
НС	— нодулярный склероз
НХЛ	— неходжкинская лимфома
ОАФ	— остеокласт-активирующего фактора
ОВ	— общая выживаемость
ОЛ	— острые лейкозы
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз
ОЛЛм	— острый лимфобластный лейкоз с миелоидными маркерами
ОМЛ	— острый миелобластный лейкоз
ОМЛЛ	— острый миелобластный лейкоз с лимфоидными маркерами
ОММЛ	— острый миеломонобластный лейкоз
ОММЛэоз.	— острый миеломонобластный лейкоз с эозинофилией
ОНЛЛ	— острый нелимфобластный лейкоз
ОПЛ	— острая промиелоцитарная лейкемия
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАГТ	— прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
ПАСК	— пара-аминосалициловая кислота
ПВ-ККЛ	— первичные В-клеточные кожные лимфомы
ПДФ	— продукты деградации фибрина/фибриногена
ПДФг	— продукты деградации фибриногена
ПДФн	— продукты деградации фибрина
ПГО	— полный гематологический ответ
ПЗБГЛ	— пролиферативное заболевание больших гранулярных лимфоцитов
ПК	— пуповинная кровь
ПККА	— приобретенная парциально-красноклеточная аплазия
ПЛЛ	— пролимфоцитарная лейкемия
ПМВКЛ	— первичная медиастинальная В-клеточная лимфома
ПНГ	— пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПР	— полная ремиссия
п-РТПХ	— посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина»
ППТКЛ	— подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
ПСК	— полипотентная стволовая клетка
ПСКК	— периферические стволовые клетки крови
ПТКЛ	— периферическая Т-клеточная лимфома
ПТЛПЗ	— посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
ПТО	— посттрансфузионные осложнения
ПХГ	— пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия
ПХН	— приобретенная хроническая нейтропения
ПХТ	— полихимиотерапия
ПЦГО	— полный цитогенетический ответ
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РА	— рефрактерная анемия
РАИБ	— рефрактерная анемия с избытком бластов
РАИБтр.	— рефрактерная анемия с избытком бластов в фазе трансформации в острый лейкоз
РД	— ретикулярный дисгенез
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РОНЦ	— Российский онкологический научный центр
РСА	— рефрактерная сидеробластная анемия
РТПХ	— реакция «трансплантат против хозяина»
РФМК	— растворимые фибрин-мономерные комплексы

---

РЦ	– рефрактерная цитопения
РЭС	– ретикулоэндотелиальная система
СА	– сидеробластная анемия
СЗП	– свежезамороженная плазма
СК	– синдром Костманна
СКВ	– системная красная волчанка
СКПК	– стволовая клетка периферической крови
СЛЛ	– синдром «ленивых» лейкоцитов
СОН	– синтаза оксида натрия
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СП	– синдром Пирсона
СПД	– сумма поперечных диаметров
СПИД	– синдром первичного иммунодефицита
СПТ	– скорректированный прирост тромбоцитов
СРБ	– С-реактивный белок
СЧХ	– синдром Чедиака – Хигаси
СШД	– синдром Швахмана – Даймонда
ТА	– тепловые аутоантитела
ТАТ	– тромбин-антитромбиновый комплекс
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКЛВ	– Т-клеточная лимфома взрослых
ТКР	– Т-клеточный рецептор
ТМ	– тромбомодулин
ТНА	– тест нейтрофильной агглютинации
ТНФ	– опухоленекротический фактор
ТОТ	– тотальное облучение тела
Т-ПЛЛ	– Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия
ТПЭ	– тромбоз
ТРФ	– трансформирующий ростовой фактор
ТФ	– тканевой фактор
Т-ХЛЛ	– Т-клеточный хронический лимфолейкоз
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УФО	– ультрафиолетовое облучение
ФАБ	– франко-американо-британская
ФВ	– фактор Виллебранда
ФДК	– фолликулярные дендритические клетки
ФИГ	– фосфатидилинозитол гликан
ФЛ	– фолликулярная лимфома
ФНО	– фактор некроза опухолей
ФСК	– фактор стволовых клеток
ХА	– холодовые аутоантитела
ХЛЛ	– хронический лимфолейкоз
ХМЛ	– хронический миелолейкоз
ХММЛ	– хронический миеломоноцитарный лейкоз
ХМПЗ	– хронические миелопролиферативные заболевания
ХМФ	– хронический миелофиброз
ХТ	– химиотерапия
ХЭЛ	– хронический эозинофильный лейкоз
ЦГО	– цитогенетический ответ
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦН	– циклическая нейтропения
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– цветовой показатель
ЦСА	– циклоспорин А
ЧР	– частичная ремиссия
ЭВ	– эритроцитарная взвесь
ЭДТА	– этилендиаминтетраацетат
ЭКК	– экстракорпоральное кровообращение
ЭКП	– эозинофильный катионный протеин
ЭМ	– эритроцитарная масса
ЭМОЛТ	– эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами
ЭН	– эозинофильный нейротоксин
ЭПО	– эозинофильная пероксидаза
Эр	– эритроциты

ЭТ	– эссенциальная тромбоцитемия
ABL	– Abelson oncogene (Абельсон онкоген)
ADP	– adenosindiphosphate
ALIP	– атипичная локализация миелоидных предшественников
ALK	– анапластическая лимфомная киназа
APC	– activated protein C (активированный протеин C)
APCC	– activated concentrate of protrombine complex (активированный концентрат комплекса протромбина)
ATG	– anti-T-globulin (анти-T-глобулин)
ATRA	– alltransretinoid acid (трансретиноевая кислота)
CAM	– cyclic adenosine 3',5'-monophosphate
BCR	– break cluster region oncogene (онкоген области поломки)
CD	– cluster differentiation (кластеры дифференцировки клеток)
2-cdA	– 2-хлордеоксиаденозин
CFU	– colony forming units (колониеобразующие единицы)
CFU-blast	– colony forming unit blast (колониеобразующая единица бластов)
CFU-S	– colony forming unit spleen (колониеобразующая единица селезенки)
CVP	– циклофосфат, винкристин, преднизолон
CHOP	– циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон
CXCR4	– chemokine receptor, type 4
EBMT	– European Bone Marrow Transplantation (Европейская группа трансплантации крови и костного мозга)
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа
EGF	– epidermal growth factor (эпидермальный ростовой фактор)
ELA-2	– neutrophil elastase gene 2 (ген нейтрофильной эластазы)
EPCR-1	– endothelial protein C receptor (эндотелиальный рецептор протеина C)
FISH	– fluorescence in situ hybridization (флуоресцентная in situ гибридизация)
FLAG	– флударабин, цитозар, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
FHb	– фетальный гемоглобин
G <sub>0</sub> , G <sub>1</sub> , S	– cell cycle periods (периоды клеточного цикла)
GP	– glycoprotein receptor (гликопротеиновый рецептор)
GP-Ia, GP-Ib, GP-IIa, GP-Iib-IIIa, GP-IV, GP-VI	– гликопротеиновые рецепторы различных типов
GTP	– гуанозинтрифосфат
ICAM	– intercellular adhesion molecules (молекулы межклеточной адгезии)
Ig	– immunoglobulin (иммуноглобулин)
IP <sub>3</sub>	– инозитолтрифосфат
IP1	– International Prognostic Index – Международный прогностический индекс
IPSS	– Международная прогностическая количественная система
HLA	– human leukocyte antigen (лейкоцитарные антигены человека)
HFLT	– human T-leukemia virus (вирус T-клеточной лейкемии человека)
HPA	– human platelet antigen (человеческий тромбоцитарный антиген)
HPP-CFC	– high proliferative potential colony forming cells (колониеобразующие клетки с высоким пролиферативным потенциалом)
KIRs	– killer immunoglobulin-like receptors (иммуноглобулиноподобный рецептор естественных киллеров)
LI	– labelled index (индекс мечения)
LFA	– лейкоцитарный фактор адгезии
LP	– lamina propria (базальная мембрана)
LTCIC	– long-term culture initiating cells (клетки, инициирующие длительную культуру)
LTRC	– long-term culture repopulating cells (клетки, репопулирующие в длительных культурах)
MALT	– mucosa-associated T-lymphoma (мукозо-ассоциированная T-клеточная лимфома)
MMF	– микофенолат мофетил
MCH	– среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	– средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MSPC	– средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV	– средний корпускулярный объем эритроцитов
MDR	– multy drug resistance (множественная лекарственная устойчивость)
MGUS	– monoclonal gammopathy of unrecognizable significance (моноклоновая гаммапатия нераспознанной важности)
MHC	– main complex of histocompatibility (главный комплекс гистосовместимости)
NGF	– нервный ростовой фактор
NK	– natural killer
OCS	– open calcium system (открытая кальциевая система)

PAF	– platelet activating factor (фактор активации тромбоцитов)
PAI-1, PAI-2	– inhibitors of plasminogen activators 1 or 2 (ингибиторы активаторов плазминогена 1 или 2)
PAS	– per acid stain (окраска на полисахариды, гликоген)
PAR1	– рецептор, активируемый протеазой 1
PDGF	– platelet derived growth factor (производный тромбоцитов ростовой фактор)
PG	– prostoglandine (простагландин)
PGG <sub>2</sub> , PGH <sub>2</sub> , PGJ <sub>2</sub>	– простагландины G <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> , J <sub>2</sub>
PIG	– phosphatidylinositol glycan – фосфатидилинозитол гликан
PIG-A	– фосфатидилинозитол гликана анкерный протеин
PIgM	– pathological immunoglobulin M (патологический иммуноглобулин M)
PKC	– протеинкиназа C
	– антигепариновый фактор тромбоцитов
pH	– концентрация ионов водорода
PIP <sub>2</sub>	– фосфатид и инозитол-4,5-бифосфат
PL-A <sub>2</sub>	– membrane phospholipase A <sub>2</sub> (мембранная фосфолипаза A <sub>2</sub> )
PLC	– phospholipase C (фосфолипаза C)
PPI	– phosphor inosite pathway (фосфо-инозитный путь)
PROML	– prominin 5-transmembrane glycoproteins (трансмембранный гликопротеин)
RAS	– ингибитор системы ренин-ангиотензин
RDW	– red blood cell distribution width (показатель анизоцитоза)
REAL	– Revised European-American Lymphoma (уточненная Европейско-Американская классификация лимфом)
RFLP	– restriction fragment length polymorphism analysis (анализ полиморфизма длин фрагментов рестрикции)
RI-HSCT	– reduce intensity hematopoietic stem cell transplantation (сниженная интенсивность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток)
RIPA	– ristocetin induced platelet agglutination (индуцированная ристоцетином агрегация тромбоцитов)
RPI	– ретикулоцитарный пролиферативный индекс
SCF	– stem cell factor (фактор стволовых клеток)
SSO	– sequence-specific oligonucleotide (специфические олигонуклеотиды)
SSP	– sequence-specific primer (специфические праймеры)
STAT	– signal transducers and activators of transcription
TCR-T	– cellular receptor
TAFI	– inhibitor of fibrinolysis activated by thrombin (ингибитор фибринолиза, активированный тромбином)
TCR-T	– T-клеточный рецептор
TGF	– transforming growth factor (трансформирующий ростовой фактор)
TNF	– tumor necrosis factor (фактор некроза опухолей)
Th1	– T-helper 1
Th2	– T-helper 2
t-PA	– tissue plasminogen activator (тканевой активатор плазминогена)
TPFI	– tissue factor pathway inhibitor (ингибитор пути тканевого фактора)
TF	– тканевой фактор
TxA <sub>2</sub>	– thromboxane A <sub>2</sub> (тромбоксан A <sub>2</sub> )
u-PA	– активатор урокиназного типа
VCAM	– vascular cell adhesion molecules (молекулы адгезии клеток сосудов)
VEGF	– vascular endothelial growth factor (сосудисто-эндотелиальный фактор роста)
VLA-4	– very late antigen 4
VFF	– фактор фон Виллебранда
VWF:Rco	– ристоцетин-кофакторная активность

*Посвящается создателям  
ленинградской школы гематологов:  
профессорам А. А. Максимову, М. А. Аринкину,  
Г. Ф. Лангу, Т. С. Истамановой и В. А. Алмазову*

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

Гематология — наука о системе крови и ее нарушениях, является быстро развивающейся ветвью внутренней медицины. В ее создании и становлении принимали непосредственное участие выдающиеся ученые многих стран. Среди них звезды первой величины: Р. Вирхов, Г. Мендель, Т. Ходжкин, А. Максимов, М. Аринкин, Д. Уотсон, Ф. Крик, О. Барнетт, Л. Полинг, Т. Касперсон, К. Мулис, А. Фриденштейн, Ж. Вальденстрем и многие другие.

Имея непосредственный контакт с клеткой, современный гематолог использует в своей работе не только достижения современной микроскопии, но и весь арсенал иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических методик. В итоге некоторые заболевания крови могут быть диагностированы за много лет до появления первых изменений в крови и даже внутриутробно. В свою очередь, патогенез многих заболеваний крови изучен до последнего нуклеотида и может быть скорректирован на генном уровне.

Что касается палитры препаратов, активно используемых для лечения заболеваний крови, она настолько широка, что, помимо специфических цитостатиков и биологических корректоров, включает также подавляющее большинство лекарственных средств, применяемых специалистами других разделов внутренней медицины.

Несомненным достижением гематологии последних лет стало успешное лечение хронического миелолейкоза, острых лимфобластных лейкозов детей, лимфом и ряда других патологий. Вместе с тем, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении заболеваний крови, нерешенных проблем в этой области все еще очень много.

Поскольку настоящее руководство рассчитано на врачей общего профиля, авторы не стремились дать исчерпывающие сведения по всем затронутым вопросам. Целью было формирование у практических врачей общей базы современных знаний по диагностике, лечению и профилактике всех основных заболеваний крови и их успешному использованию на этапе амбулаторного наблюдения за больными, который представляет собой неотъемлемую, если не главную, часть работы специалиста любого профиля. Насколько это удалось, решать вам, дорогие коллеги.

*Коллектив авторов*

## Глава 1. РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ В НОРМЕ

*Кроветворение* — физиологический процесс, в результате которого образуются форменные элементы крови, осуществляющие адаптационные функции организма человека и животных.

Ежедневно в организме взрослого человека синтезируется около 200 миллиардов эритроцитов, 100 миллиардов лейкоцитов и 100 миллиардов тромбоцитов. Продолжительность жизни в периферической крови для эритроцитов составляет 120 дней, для нейтрофилов — 6–7 ч (в тканях — 1–4 дня), для эозинофилов — 3–8 ч, для моноцитов — 12–100 ч, для тромбоцитов — 10 дней, а для лимфоцитов — от дней до нескольких лет.

Кроветворение у взрослого человека происходит в губчатых костях скелета. Очаги экстрамедуллярного гемопоэза (печень, селезенка, лимфатические узлы) появляются только в случае развития заболевания системы крови, что повторяет стадии его локализации в эмбриональном периоде.

Эмбриональное кроветворение проходит следующие этапы: в желточном мешке — в 1–3-й мес. внутриутробного развития, в печени — на 3–6-м мес., с 6-го мес. пролиферация и дифференцировка полипотентных стволовых клеток (ПСК) происходят в костном мозге. В период с 3-го мес. до момента рождения параллельно небольшое количество форменных элементов крови образуется в селезенке и лимфатических узлах.

Все форменные элементы крови представлены потомками клетки мезенхимального происхождения — полипотентной стволовой клетки, пул которой содержит ПСК гемопоэтической и стромальной ткани. Основным свойством ПСК является способность к длительному самоподдержанию (пролиферации) и дифференцировке в зависимости от физиологических потребностей во все ростки кроветворения — грануло-моноцитарный, эритроидный, мегакариоцитарный, лимфоидный и стромальные клетки костного мозга.

Основоположниками учения о ПСК и стромальном микроокружении костного мозга являются русские ученые А. А. Максимов (рис. 1.1) и А. Я. Фриденштейн (рис. 1.2).

Схема кроветворения представляет собой иерархию клеток, ступени которой занимают клетки-предшественники различных линий гемопоэза (рис. 1.3). Регуляция пролиферации ПСК, клеток-предшественников различных линий гемопоэза и их потомков осуществляется с помощью ростовых факторов, клеток стромального микроокружения и белков экстрацеллюлярного матрикса.

В настоящее время установлены новые свойства ПСК костного мозга, такие как «пластичность», что подразумевает возможность дедифференцировки (перехода на более высокий уровень развития) и трансдифференцировки (дифференцировку в ткани негемопоэтических органов), в том числе костную, хрящевую, мышечную, нервную ткани, а также в кардиомиоциты. Появление этих данных

открывает новые возможности использования гемопоэтических и мезенхимальных ПСК в регенеративной медицине.

В течение жизни человека ПСК хранятся в костном мозге. Стромальные клетки костного мозга формируют каркас, в петлях которого происходит кроветворение. Самоподдержание пула ПСК осуществляется в «нишах», сформированных клетками стромального микроокружения и ассоциированных с ними, а именно фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, адипоцитами и остеобластами. Особенностью физиологии ПСК в этот период является отсутствие экспрессии генов, ответственных за апоптоз, переход из  $G_0$  в  $G_1$  периоды клеточного цикла и реализацию программы дифференцировки. Взаимодействие ПСК и стромального микроокружения происходит посредством распознавания молекул адгезии и их лигандов, экспрессированных на поверхности клеточных мембран и белках экстрацеллюлярного матрикса.

Молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule — ICAM) — белки клеточной мембраны, обеспечивающие механическое связывание клеток друг с другом.

По мере необходимости, под действием ростовых факторов, ПСК мигрируют и выходят в дифференцировку (рис. 1.4).

Содержание ПСК в костном мозге составляет не более 1–3 %. Небольшая часть ПСК присутствует в периферической крови (0,01–0,1 % от общего количества ядерных клеток), что позволяет предположить возможность постоянного обмена между стационарным и циркулирующим пулами ПСК. Возвращение ПСК в костный мозг происходит под воздействием «хоминг»-эффекта (homing effect), при реализации которого экспрессируется ряд рецепторов, в том числе CXCR4-рецептор (лиганд-фактор стромальных клеток), молекулы адгезии VLA-4/VCAM-1. Основными молекулами для «хоминг»-эффекта являются интегрины — класс рецепторов адгезии, гетеродимеров, представленных нековалентно связанными 18 типами  $\alpha$ -цепей и 8 типами  $\beta$ -цепей.

Экстрацеллюлярный матрикс создает условия для миграции клеток в пределах костного мозга и выхода их в периферическую кровь. Компоненты экстрацеллюлярного матрикса синтезируются клетками костного мозга и представлены коллагеном, эластином, ретикулином, фибронектином, ламинином и гликозаминогликанами.



Рис. 1.1. А. А. Максимов  
(1874–1928)



Рис. 1.2. А. Я. Фриденштейн  
(1924–1998)

## **ГЕМАТОЛОГИЯ**

*Руководство для врачей*

Под редакцией Н. Н. Мамаева

Подписано в печать 11.05.2011. Формат 70 × 100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Усл. печ. л. 49,66 + 2,58 цв. вкл. Печ. л. 38,5 + 2,0 цв. вкл.  
Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».  
190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,  
тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94,  
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано с диапозитивов  
в ГУП «Типография „Наука“»  
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12

ISBN 978-5-299-00361-1



9 785299 003611