

УДК 616 155.14: 612. 111.32.014.2

ДЕСТРУКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ В КОСТНОМОЗГОВЫХ ЭРИТРОКЛАЗИЧЕСКИХ КЛАСТЕРАХ

Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л., Ханина Н.Я., Смирнова Е.А., Волкова О.В.
Тверская государственная медицинская академия, Тверь

В костном мозге больных гематологическими заболеваниями выявлено значительное количество эритроклазических кластеров, характеризующихся экзоцитарным лизисом входящих в них эритроцитов кластерообразующими миелокариоцитами разных видов, включая эритрокариоциты. Содержание эритроклазических кластеров с происходящим в них экзоцитарным лизисом эритроцитов варьировало от 21% от всех эритроклазических кластеров в костном мозге больных апластической анемией до 81% в костном мозге больных в активной фазе острого лимфобластного лейкоза, что свидетельствует об интенсивности лизиса в них эритроцитов. С наибольшей интенсивностью лизис эритроцитов происходил в костном мозге больных в активную фазу острого лимфобластного лейкоза и больных хроническим миелолейкозом. При этом в момент исследования подвергались деструкции в эритроклазических кластерах десятки тысяч эритроцитов в мкл костного мозга. Эти данные подтверждают представление о костном мозге как органе гемолиза.

По общепринятым представлениям (3) деструкция эритроцитов осуществляется макрофагами селезенки, являющейся основным местом разрушения эритроцитов, и печени. Однако наряду с этими традиционными представлениями существуют и иные взгляды. Так, по мнению Mishner (5) «нормальная эритроклазия происходит в костном мозге, печень и селезенка вмешиваются в патологическом состоянии». Таких же взглядов придерживается и Bessis (4), автор открытия костномозговых гемопоэтических островков (кластеров), в которых происходит кроветворение. Кроме гемопоэтических в костном мозге существует и другая разновидность кластеров, в которых происходят не процессы кроветворения, а деструкция эритроцитов – эритроклазические кластеры (1,2). Эритроклазические кластеры бывают образованы не только макрофагами костного мозга, но, в отличие от гемопоэтических, и другими видами миелокариоцитов.

Соответственно этому содержание эритроклазических кластеров в костном мозге и интенсивность происходящей в них деструкции эритроцитов может достигать существенных величин. Это побудило нас провести исследование количества эритроклазических кластеров и масштаб деструкции эритроцитов в костном мозге больных гематологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследованы аспираты костного мозга 9 детей, больных апластической анемией; 20 детей, больных острым лимфобластным лейкозом в активной фазе и фазе ремиссии; 10 детей, больных хроническим миелолейкозом; 9 больных железо-

дефицитной анемией и 10 детей с нейтрофильными лейкомоидными реакциями. Все дети находились на лечении в детской областной клинической больнице г. Твери. Костный мозг получали стерильной пункцией, мазки аспиратов окрашивали по Романовскому-Гимзе. При световой микроскопии мазков костного мозга производили подсчет миелограммы и количества эритроклазических кластеров с происходящим в них экзоцитарным лизисом эритроцитов и без него. Аспираты костного мозга больных с лейкомоидными реакциями были использованы для контрольных исследований, так как при этих состояниях отсутствуют опухолевое поражение костного мозга и анемия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Установлено, что подавляющее большинство эритроклазических кластеров в костном мозге исследованных больных, за исключением больных в активной фазе острого лимфобластного лейкоза, образовано клетками гранулоцитарного ряда. Их содержание составляло 85-95% от общего количества эритроклазических кластеров. В активной фазе острого лимфобластного лейкоза в связи с лимфобластной инфильтрацией костного мозга большинство эритроклазических кластеров было образовано бластными клетками. Небольшие количества эритроклазических кластеров в пределах 5-10% были образованы мегакариоцитами и эритрокариоцитами, одиночные эритроклазические кластеры – костномозговыми макрофагами.

При лейкомоидных реакциях в процессе образования эритроклазических кластеров участво-

вало 36,5% миелокариоцитов. В костном мозге больных апластической анемией содержание эритроклазических кластеров было минимальным: в их образовании участвовал лишь 1% миелокариоцитов. Максимальное количество эритроклазических кластеров было найдено в костном мозге больных острым лимфобластным лейкозом, в его активную фазу (таблица). При этом в кластерообразовании участвовало 16% миелокариоцитов. 75% от общего количества эритроклазических кластеров были образованы бластными клетками. Таким образом, при тяжёлых гематологических заболеваниях интенсивность образования эритроклазических кластеров заметно отличалась от кластерообразования при лейкомоидных реакциях.

Процесс образования эритроклазических кластеров завершался лизисом входящих в них эритроцитов кластерообразующими миелокариоцитами независимо от вида последних, в том числе как это не необычно – эритрокариоцитами (Рис. А). Вследствие продолжительности процесса в мазках аспиратов костного мозга можно было наблюдать эритроклазические кластеры без экзоцитарного лизиса эритроцитов и с ним (Рис. Б, В, Г). Величины количеств эритроклазических кластеров с происходящим в них гемолизом в костном мозге исследованных больных представлены в таблице. Они варьировали от 20% от общего количества эритроклазических кластеров в костном мозге больных апластической анемией и хроническим миелолейкозом до 52% в костном мозге больных железодефицитной анемией и 81% в костном мозге больных в активной фазе острого лимфобластного лейкоза.

Следует отметить, что количество макрофагов, клеток, осуществляющих гемолиз, в костном мозге настолько невелико по сравнению с количеством миелокариоцитов, что оно обычно не приводится в миелограммах. Естественно, и масштабы осуществляемой ими в костном мозге деструкции эритроцитов не могут быть значительными. Однако количество эритроклазических кластеров, образованных различными видами миелокариоцитов, исчисляется от сотен до десятков тысяч в мкл костного мозга (таблица). Поэтому осуществляемая в эритроклазических кластерах деструкция эритроцитов может происходить в значительных масштабах. Получить представление об её интенсивности можно при помощи следующих расчётов.

Поскольку в эритроклазических кластерах подвергались экзоцитарному лизису от 1-2 до 5-6 эритроцитов, можно допустить, что в среднем в каждом эритроклазическом кластере лизировалось 3 эритроцита. В таком случае в момент взятия аспиратов костном мозге для исследования у

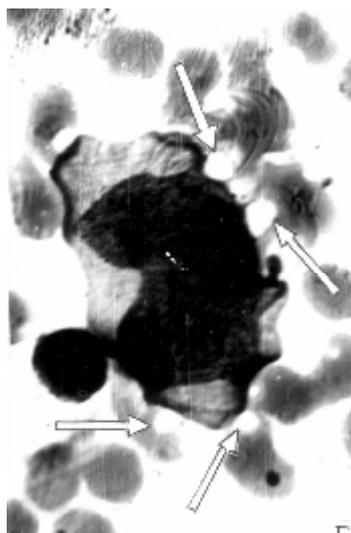
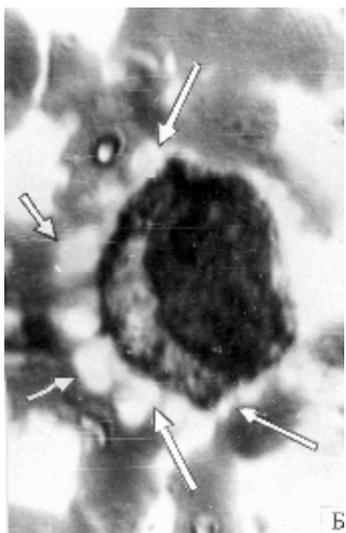
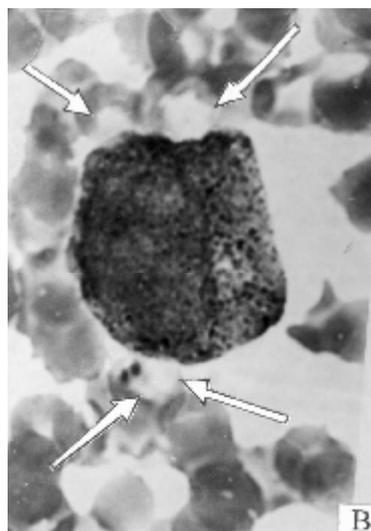
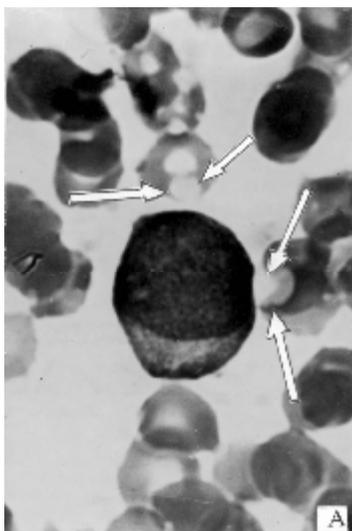
больных с лейкомоидными реакциями в одном его мкл лизировалось $9,1 \times 10^3$ эритроцитов. Если учесть общее количество эритроклазических кластеров с экзоцитарным лизисом эритроцитов и без него, то количество эритроцитов, потенциально способных подвергнуться в них деструкции, составит $31,6 \times 10^3$ мкл костного мозга.

В мкл костного мозга больных острым лимфобластным лейкозом в его активную фазу сохранилось наибольшее по сравнению с другими исследованными заболеваниями количество эритроклазических кластеров с экзоцитарным лизисом эритроцитов и без него (таблица 1). Это объясняется лимфобластной инфильтрацией костного мозга и участием в процессе кластерообразования большого числа бластных клеток. В эритроклазических кластерах костного мозга этих больных в момент взятия аспирата лизировалось 130×10^3 эритроцитов на мкл костного мозга, а всеми эритроклазическими кластерами позже могло подвергнуться деструкции 160×10^3 мкл эритроцитов. Эти цифры свидетельствуют о большой интенсивности гемолиза в эритроклазических кластерах, происходящего в активную фазу острого лимфобластного лейкоза. В стадию ремиссии острого лимфобластного лейкоза, как и следовало ожидать, интенсивность образования эритроклазических кластеров и происходящего в них лизиса эритроцитов значительно уменьшилась по сравнению с активной фазой острого лейкоза и с лейкомоидными реакциями, что может быть обусловлено цитостатической терапией. В момент исследования лизировалось $5,4 \times 10^3$ эритроцитов на мкл костного мозга, а в расчёте на все эритроклазические кластеры $27,4 \times 10^3$ мкл. Достаточно интенсивный гемолиз в костномозговых эритроклазических кластерах имел место при хроническом миелолейкозе: в момент исследования подвергались лизису $11,8 \times 10^3$ мкл костного мозга эритроцитов. Потенциально могли подвергнуться деструкции всеми эритроклазическими кластерами 58×10^3 мкл эритроцитов.

В костном мозге больных апластической анемией содержание миелокариоцитов и эритроклазических кластеров было значительно меньше, чем при лейкомоидных реакциях и других исследованных состояниях (таблица). Минимальна была и интенсивность происходящего в эритроклазических кластерах гемолиза: в момент исследования наблюдался экзоцитарный лизис всего $0,17 \times 10^3$ мкл костного мозга эритроцитов, потенциально могли лизироваться $0,9 \times 10^3$ мкл эритроцитов. В костном мозге больных железодефицитной анемией количество эритроклазических кластеров было больше, чем при апластической анемии, но существенно меньше, чем при

лейкемоидных реакциях и лейкозах (таблица 1). В момент исследования в мкл костного мозга лизировалось $1,9 \times 10^3$ /мкл эритроцитов, потенциально могли подвергнуться экзоцитарному лизису $3,5 \times 10^3$ /мкл эритроцитов, что также было значительно меньше, чем при лейкемоидных реакциях и лейкозах. Эти данные свидетельствуют о снижении функциональной активности миелокарицитов, в частности, о снижении их способности к образованию эритроклазических кластеров и экзоцитарному лизису эритроцитов. Возможно, это обусловлено миелотоксическими влияниями

на миелокарициты костного мозга больных апластической анемией и дефицитом железа у больных железодефицитной анемией. Поэтому можно полагать, что экзоцитарный лизис эритроцитов в эритроклазических кластерах не принимает существенного участия в патогенезе этих анемий. Но во много раз более интенсивный гемолиз, происходящий в эритроклазических кластерах костного мозга больных лейкозами, может иметь значение в развитии анемий, сопутствующих этим заболеваниям.



А. Экзоцитарный лизис эритроцитов эритробластом

Б. Эритроклазический кластер, образованный нейтрофильным миелокарицитом

В. Экзоцитарный лизис эритроцитов в эритроклазическом кластере, образованном базофильным миелокарицитом

Г. Эритроклазический кластер, образованный макрофагом

Стрелками указан экзоцитарный лизис эритроцитов. Увеличение 10×90 , окраска по Гимзе.

На основании результатов проведённого исследования можно заключить, что в костном мозге больных исследованными гематологическими заболеваниями происходит выраженная с различной интенсивностью деструкция эритро-

цитов. Можно предположить, что гемолиз, происходящий в костномозговых эритроклазических кластерах является завершением неэффективного эритропоэза. Интенсификация деструкции эритроцитов в костном мозге больных лейкозами

может быть связана с увеличением потребности в энергетических и пластических субстратах для обеспечения пролиферации опухолевых клеток и получаемых путём деструкции эритроцитов в эритроклазических кластерах

Таким образом, открытие костномозговых эритроклазических кластеров подтверждает

представления (4,5) о происходящем в костном мозге гемолизе. Исследование процесса образования костномозговых эритроклазических кластеров позволяет получить представление о его интенсивности.

Таблица 1. Количество эритроклазических кластеров и лизированных в них эритроцитов в мкл костного мозга больных в момент исследования

Вид патологии	Общее количество эритроклазических кластеров	Количество кластеров с экзоцитарным лизисом эритроцитов	Процентное содержание кластеров с экзоцитарным лизисом эритроцитов	Количество эритроцитов, лизированных в кластерах
Лейкемоидные реакции	10540±1490	3048±152	29%	9,1x10 ³ (31,6x10 ³)
Апластическая анемия	290±25	58±5,9	20%	0,17x10 ³ (0,9x10 ³)
Железодефицитная анемия	1192±170	627±85	52%	1,9x10 ³ (3,5x10 ³)
Острый лимфобластный лейкоз (активная фаза)	53424±2003	43407±6678	81%	130,2x10 ³ (160,2x10 ³)
Острый лимфобластный лейкоз (фаза ремиссии)	9120±960	1800±420	19,7%	5,4x10 ³ (27,4x10 ³)
Хронический миелоидный лейкоз	19352±1710	3936±410	20,3%	11,8x10 ³ 58x10 ³

Примечание: В скобках приводится количество эритроцитов, которые потенциально могли подвергнуться экзоцитарному лизису в эритроклазических кластерах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельченко Д.И. //Клиническая лабораторная диагностика.- 1993. - № 4. – С.9-13.
2. Бельченко Д.И. Диплом Международной ассоциации авторов научных открытий на от-

крытие «Явление образования в костном мозге млекопитающих эритроклазических костномозговых кластеров». – 2001.

3. Подберезин М.М. //Гематология и трансфузиология. – 1988. – Т. 42. – № 1. – С. 15 -18.

4. Bessis M. //Revue Hematologique. – 1958. – Vol. 13. –PP. 8-11.

5. Miescher P. //Revue Hematologique. – 1956. – Vol. 11. – PP. 248-259.

DESTRUCTION OF ERYTHROCYTES IN BONE MARROW ERYTHROCLASIC CLUSTERS

Belchenko D.I., Krivosheina E.L., Khanina N.Ya., Smirnova E.A., Volkova O.V.

In bone marrow of patients with hematologic diseases significant number of erythroclasic clusters was found which were characterized by exocytic lysis of incorporated into them erythrocytes by different kinds of cluster – forming myelokaryocytes including erythrokaryocytes. The content of erythroclasic clusters with exocytic lysis of erythrocytes occurring in them varied from 21% of total erythroclasicclusters in bone marrow of patients with aplastic anemia to 81% in bone marrow of patients with active phase of acute lymphoblastic leukaemia that testifies to the intensity of erythrocyte lysis in them. Along with this at the time of the investigation tens of thousands of erythrocytes in mkl of bone marrow were undergoing destruction in erythroclasic clusters. These findings confirm the idea of the bone marrow as an organ where hemolysis takes place.