

9. Спирин А. В., Гринберг Л. М., Игнатова К. Ю. Феномен мегакариоцитоза лёгких в практике морфолога: факты и концепции // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 8. – С.65-70.

10. Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / Под ред. О. П. Ковтун. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013. – 229 с.

А. В. Спирин^{1,2}, К. Ю. Игнатова²

ФЕНОМЕН МЕГАКАРИОЦИТОЗА ЛЁГКИХ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*кафедра патологической анатомии
ГБОУ ВПО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург¹;
МБУ «Центральная городская клиническая больница №1
Октябрьского района», г. Екатеринбург²*

Мегакариоциты (МК) – клетки костного мозга, основным физиологическим назначением которых является тромбоцитогенез [1-3]. Однако жизненный цикл МК не ограничивается пределами костного мозга, поэтому они нередко могут быть обнаружены в периферической крови и в различных органах [4,5]. Органом с наиболее частой локализацией МК являются лёгкие. Впервые МК в капиллярах альвеолярных перегородок описал Aschoff L. в 1893-м году, чем привлёк исследователей к проблеме мегакариоцитоза лёгких. К настоящему времени в литературе имеются многочисленные публикации, авторы которых сообщают о наличии МК в лёгких не только в норме [6,7], но и при различных патологических процессах, а именно: острых инфекциях, онкопатологии, инфаркте миокарда, поражениях печени, шоке, респираторных заболеваниях и проч. [8-15] Существуют различные объяснения данного феномена: как проявление гиперкоагуляционного синдрома [10], как проявление диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) [9], как следствие тромбоцитопении [15], многие исследователи связывают его с массивной кровопотерей, а по мнению Smith E.B., Butcher J. [5] лёгочный мегакариоцитоз аналогичен лейкомоидной реакции и может рассматриваться как проявление агонального состояния. В последние годы появились публикации о связи этого феномена с острым повреждением лёгких (ОПЛ) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС)

[11,16-19]. Однако, несмотря на большой объём полученного к настоящему времени фактического материала, многие аспекты данной проблемы до сих остаются неясными и нуждаются в уточнении. Современное учение о критических состояниях (КС), ключевым звеном патогенеза которых является обусловленная системной эндотелиальной дисфункцией активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [20,21,22], позволяет, на наш взгляд, по-новому посмотреть на природу феномена мегакариоцитоза лёгких и понять его сущность.

Целью настоящего исследования стало изучение феномена мегакариоцитоза лёгких при КС.

Материал и методы. Исследование выполнено на материале патологоанатомических вскрытий, произведённых в прозектуре МБУ «ЦГКБ № 1 Октябрьского района» г. Екатеринбурга (зав. – к.м.н. А. В. Спиринов) в 2007–2015 гг., и включало два этапа. На первом этапе ретроспективно изучали зависимость мегакариоцитоза лёгких от этиологии КС. Основную группу составил материал 132 патологоанатомических исследований умерших (2007–2013 гг.) от заболеваний, протекавших с развитием в премортальном периоде КС: сепсис (n=73), кровопотеря (n=32), пневмония (n=20), аспирация (n=7). Под КС понимали крайнюю степень любой патологии, при которой расстройства деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путём саморегуляции и требуют частичной или полной специальной коррекции [20]. В качестве критериев включения в группу использовали следующие: необходимость в коррекции функции жизненно важных органов и наличие морфологических проявлений полиорганной недостаточности / несостоятельности в виде ОПЛ/ОРДС, ДВС-синдрома, некротической гастро-энтеро-колонопатии, очаговых некрозов в печени, почках, миокарде и т.д. [21].

На втором этапе проспективно (2011-2015 гг.) изучали изменения в системе «мегакариоцит-тромбоцит» в зависимости от тяжести и продолжительности КС. В качестве модели для исследования выбрали сепсис (n=167), поскольку он является самой частой причиной КС, его основу (как и основу любого КС) составляет синдром системной воспалительной реакции, а современная классификация базируется на тяжести клинико-морфологических проявлений. В зависимости от степени тяжести сепсиса сформировали 3 группы: 1) сепсис (n=49), 2) тяжёлый сепсис (n=55) и 3) септический шок (n=63). Для изучения мегакариоцитов (МК) костного мозга (КМ) использовали цитологический метод – с помощью камеры Фукса-Розенталя подсчитывали количество МК в 1 мкл КМ, полученного во время аутопсии из губчатых костей, и составляли мегакариоцитограмму по окрашенным азур-

эозином мазкам. Для количественной и качественной характеристики МК лёгких использовали гистологический метод - подсчитывали их количество в 25 полях зрения в каждом из имеющихся срезов лёгкого при увеличении $\times 400$ [16]. Для анализа динамики изменения количества тромбоцитов (Тр) в периферической крови использовали результаты лабораторных исследований, выполненных при жизни пациентов (данные брали из медицинской карты стационарного больного), а для их характеристики на момент смерти пациента производили количественный и качественный анализ Тр трупной крови по Фолио. Контрольную группу составил материал судебно-медицинских вскрытий в случаях смерти пострадавших «на месте» от насильственных причин ($n=31$). Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ Microsoft Excel 2007 и «STATISTICA 6». Применяли методы вариационной статистики, дисперсионный анализ и коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Продолжительность КС во всех наблюдениях составила от 3 часов до 10 суток (среднее – $3,3 \pm 0,2$ суток). При изучении зависимости мегакариоцитоза лёгких от этиологии КС в основной группе количество МК в лёгких составило от 11 до 15 (среднее – $12,9 \pm 1,0$); в контрольной – от 2 до 3 (среднее – $1,5 \pm 0,3$) в 25 полях зрения. Значения контрольной группы принимали за норму. В основной группе, независимо от причины КС, отмечено увеличение количества МК в лёгких в 8,6 раз по сравнению с нормой (рис. 1).

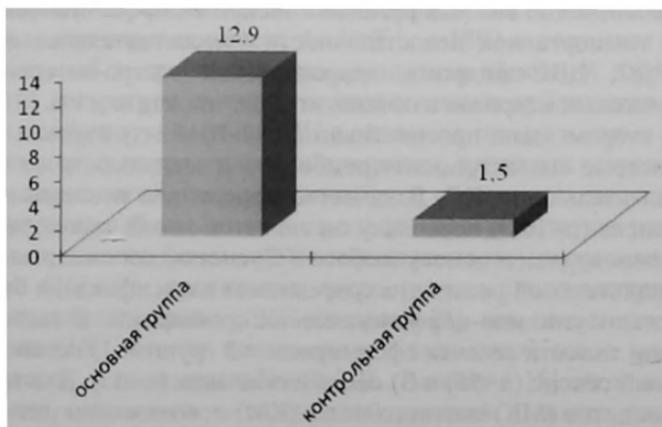


Рис. 1. Количество МК в лёгких в основной и контрольной группах

При статистическом анализе достоверность различия между количеством МК в основной и контрольной группах составила более 95% ($p < 0,05$). Среднее количество МК в лёгких при сепсисе составило $13,9 \pm 0,5$ (13–15), аспирации – $13,5 \pm 0,9$ (12–15), кровопотере – $12,9 \pm 0,9$ (11–15), пневмонии – $12,0 \pm 1,4$ (11–13) в 25 полях зрения. При статистическом анализе достоверное различие между перечисленными группами КС отсутствовало ($p > 0,05$).

С позиции современных знаний, патогенетической основой любого КС является синдром системной воспалительной реакции (ССВР, SIRS), под которым понимают системную реакцию организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.). Важнейшим звеном патогенеза ССВР является повреждение сосудистого эндотелия вследствие неконтролируемого выброса в системный кровоток провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводящее к формированию системной эндотелиальной дисфункции (рис.2). Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе системного ответа на воспаление, поскольку в результате повреждения эндотелия происходит активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, приводящая к запуску ДВС-синдрома, являющегося неотъемлемой частью патогенеза ССВР. Активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, в свою очередь, сопровождается повышенным расходом тромбоцитов с развитием тромбоцитопении, которая стимулирует «аварийный» выброс МК из костного мозга в системный кровоток. Попадая в лёгкие, МК в силу своих больших размеров (диаметр зрелого МК составляет 50–100 мкм) застревают в капиллярах альвеолярных перегородок, где и осуществляют выработку тромбоцитов посредством их отшнуровки от цитоплазмы МК. Данный феномен получил название «мегакариоцитарная эмболия лёгких» [15]. Отсутствие достоверного статистического различия в группах, выделенных по этиологическому фактору КС, свидетельствует об универсальности (стереотипности) подобного ответа организма на любое КС, независимо от вызвавшей его причины. Исходя из представленной патогенетической схемы, мегакарицитоз лёгких в семиотическом плане можно рассматривать в качестве интегрального морфологического маркера ключевых патогенетических звеньев КС – эндотелиальной дисфункции, ДВС-синдрома и тромбоцитопении.

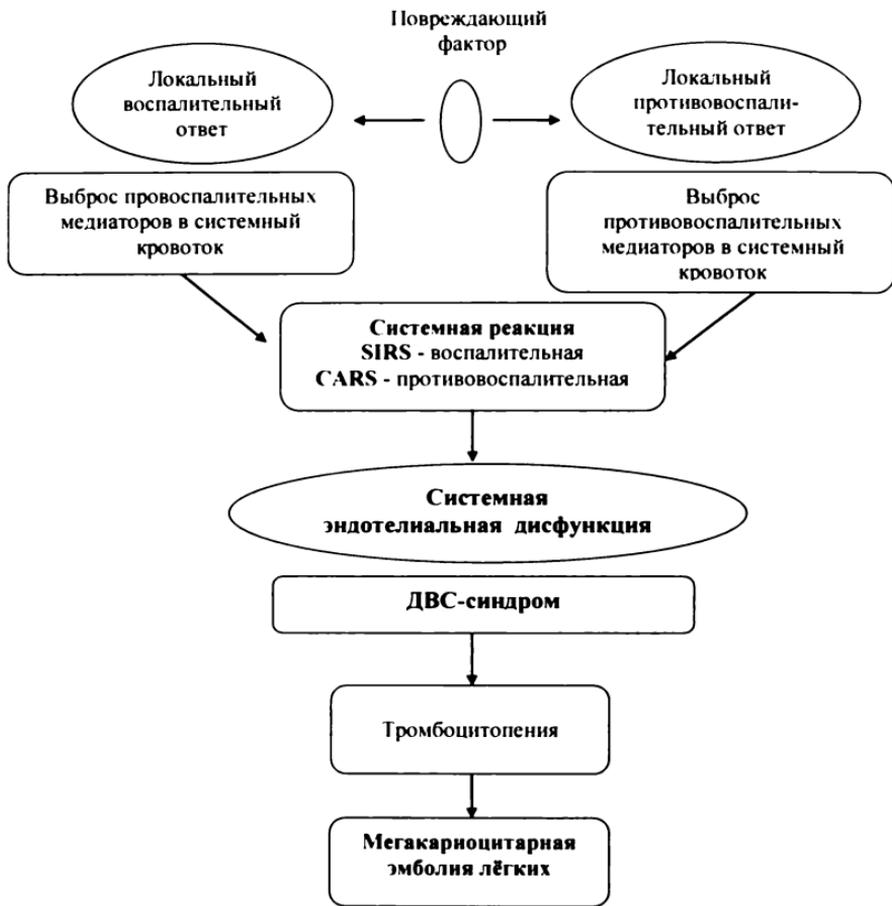


Рис. 2. Схема патогенеза мегакариоцитоза лёгких при критических состояниях

При изучении системы «мегакариоцит-тромбоцит» на модели сепсиса, во всех наблюдениях при манифестации КС отмечали раннее (в течение первых суток) развитие тромбоцитопении (рис. 3).

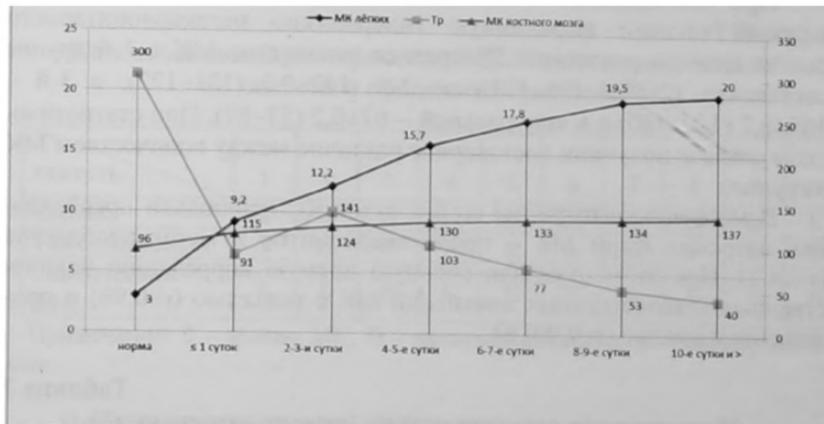


Рис. 3. Количественные изменения в системе «мегакариоцит-тромбоцит» в зависимости от продолжительности КС

Так, в 1-й группе среднее количество Tr составило $83,7 \pm 0,4$ (141–30), во 2-й – $52,1 \pm 0,2$ (119–29) и в 3-й – $30,2 \pm 0,3$ (90–28). Различия между группами являлось статистически достоверным. На вторые-третьи сутки наблюдали незначительное увеличение количества Tr в крови, не достигающее нормы. Последующая пролонгация КС сопровождалась дальнейшим прогрессированием тромбоцитопении. При качественном анализе отмечали замещение зрелых Tr сначала юными формами и затем – функционально неактивными патологическими формами раздражения (табл.1). При этом выявляли сильную обратную корреляцию количественных и качественных изменений Tr с тяжестью ($r = -0,95$) и продолжительностью ($r = -0,96$) КС.

Таблица 1
Качественная характеристика тромбоцитов
в зависимости от тяжести и продолжительности КС

сутки \ тяжесть	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сепсис	З	З	З	Ю	Ю	Ю	П	П	П	П
Тяжёлый сепсис	З	Ю	П	П	П	П	П	П	П	П
Септический шок	П	П	П	П	П	П	П	П	П	П

Примечание: З – зрелые Tr, Ю – юные формы, П – патологические формы раздражения

При исследовании костного мозга во всех группах отмечали в разной степени выраженную гиперплазию мегакариоцитарного ростка кроветворения (рис.3): среднее количество МК в 1-й группе составляло $121 \pm 0,4$ (96–171), во 2-й – $142 \pm 0,3$ (121–172), в 3-й – $165 \pm 0,2$ (140–180) и в контрольной – $67 \pm 0,2$ (57–89). При статистическом анализе получили достоверное различие между количеством МК в группах.

В мегакариоцитогамме со 2-х суток КС наблюдали преобладание незрелых форм МК – промегакариоцитов и мегакариобластов (табл.2). При этом отмечали сильную прямую корреляцию количественных и качественных изменений МК с тяжестью ($r=0,99$) и продолжительностью ($r=0,90$) КС.

Таблица 2

**Качественная характеристика (индекс созревания*)
мегакариоцитарного роста костного мозга в зависимости
от тяжести и продолжительности КС**

сутки тяжесть	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сепсис	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4
Тяжёлый сепсис	6	6	5	5	5	4	4	4	4	4
Септический шок	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Примечание: *индекс созревания – соотношение зрелых и незрелых форм МК: при значении 7-6 преобладают зрелые МК, при значении 5 – промегакариоциты и при значениях 4-2 – мегакариобласты

При исследовании лёгких наблюдали выраженный мегакариоцитоз (табл. 3). Среднее количество МК в 1-й группе составило $13 \pm 0,43$ (6,4–19,8), во 2-й – $17,1 \pm 0,62$ (10,7–20,8), в 3-й – $20,1 \pm 0,74$ (14–22,9) и в группе сравнения – $3,0 \pm 1,0$ (3–5). При статистическом анализе получили достоверное различие между группами. Количество МК в лёгких, так же как и в КМ, имело сильную прямую корреляцию с тяжестью сепсиса ($r=0,99$) и продолжительностью ($r=0,99$) КС.

Во всех наблюдениях в просвете сосудов микроциркуляторного русла выявляли преимущественно «голаядерные» формы МК. В качественном отношении отмечали преобладание незрелых, «нетромбоцитогенных» форм МК – преимущественно мегакариобластов, количество которых имело сильную прямую корреляцию с тяжестью сепсиса ($r=0,99$) и продолжительностью ($r=0,98$) КС.

Таблица 3

**Качественная характеристика МК лёгких в зависимости
от тяжести и продолжительности КС**

сутки \ тяжесть	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сепсис	З	З	З	П	П	П	Б	Б	Б	Б
Тяжёлый сепсис	З	П	Б	Б	Б	Б	Б	Б	Б	Б
Септический шок	Б	Б	Б	Б	Б	Б	Б	Б	Б	Б

Примечание: З – зрелые МК, П – промегакариоциты, Б – мегакариобласты

Полученные данные свидетельствуют о выраженных количественных и качественных изменениях в системе «мегакариоцит-тромбоцит», происходящих при манифестации и пролонгации КС. Развитие эндотелиальной дисфункции с последующей активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и повышенным расходом Тр приводят к развитию тромбоцитопении. Тромбоцитопения, в свою очередь, выступает в качестве триггера, запускающего пролиферацию мегакариоцитарного ростка КМ и «аварийный» выброс МК из КМ в системный кровоток. Застревая в капиллярах альвеолярных перегородок, МК осуществляют тромбоцитогенез, в результате чего лёгкие при КС становятся гемопоэтическим органом. Однако, тромбоцитогенез при КС является неполноценным, поскольку осуществляется не предназначенными для этого незрелыми МК – мегакариобластами. В результате в системный кровоток поступают патологические формы Тр, не способные к полноценному осуществлению своих функций. В связи с этим, характер изменений в системе «мегакариоцит-тромбоцит», происходящих при КС, соответствует понятию системной функциональной недостаточности / несостоятельности.

Заключение. В свете современных представлений о патогенезе критических состояний, мегакариоцитоз лёгких можно рассматривать в качестве универсального (стереотипного) ответа организма на любое критическое состояние независимо от вызвавшей его причины. В семиотическом плане он может выступать в качестве интегрального морфологического маркера ключевых патогенетических звеньев критического состояния – эндотелиальной дисфункции, диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови и тромбоцитопении.

При манифестации критического состояния в системе «мегакариоцит-тромбоцит» происходят существенные количественные и качественные изменения, свидетельствующие о её функциональной недостаточности / несостоятельности. Выраженность этих изменений «дозозависима» и определяется тяжестью и продолжительностью критического состояния.

Использованная литература

1. Ермолаева Т. А., Пономаренко В. М., Головина О. Г. Система мегакариоцит-тромбоцит // Вестник Российской Академии Медицинских наук. – 1996. – № 12. – С.34-43.

2. Patel S.R., Hartwig J. H., Italiano J. E. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets // J Clin Invest. – 2005. – Vol. 115. – № 12. – P. 3348-54.

3. Sun L., Hwang W.Y., Aw S. E. Biological characteristics of megakaryocytes: specific lineage commitment and associated disorders // Int J Biochem Cell Biol. – 2006. – Vol. 38. – № 11. – P. 1821-6.

4. Brill R., Halpern M. M. The frequency of megakaryocytes in autopsy sections // Blood. – 1948. – Vol. 3. – № 3. – P. 286-91.

5. Smith E. B., Butcher J. The incidence, distribution and significance of megakaryocytes in normal and diseased human tissue // Blood. – 1952. – №7. – P. 214.

6. Kaufman R. M., Airo R., Pollack S., Crosby W. H. Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung // Blood. – 1965. – Vol. 26. – № 6. – P. 720-31.

7. Вазина И. Р. Способ посмертной диагностики ожогового и травматического шока: методические рекомендации. – Горький, 1987. – 5 с.

8. Есипова И. К., Харченко Н. М., Владимирцева А. Л., Бойкова С. П. К патологической анатомии шокового лёгкого // Арх пат. – 1982. – № 8. – С. 43–7.

9. Ожиганова И. Н. Патоморфология острой дыхательной недостаточности при шоках различной этиологии: методические рекомендации. – Новокузнецк, 1983. – 22 с.

10. Тимофеев И. В. Патология лечения: руководство для врачей. – СПб: Северо-Запад, 1999. – 656 с.

11. Спирин А. В. Патоморфология респираторного дистресс-синдрома взрослых, ассоциированного с беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2008. – 28 с.

12. Kumar N. B., Naylor B. Megakaryocytes in pleural and peritoneal fluids: prevalence, significance, morphology, and cytohistological correlation // J Clin Pathol. – 1980. – Vol. 33. – № 12. – P.1153-9.

13. Sharma G. K., Talbot I. C. Pulmonary megakaryocytes: «missing link» between cardiovascular and respiratory disease? // J Clin Pathol. – 1986. – Vol. 39. – № 9. – P. 969-76.

14. Soares F. A. Increased numbers of pulmonary megakaryocytes in patients with arterial pulmonary tumour embolism and with lung metastases seen at necropsy // J Clin Pathol. – 1992. – Vol. 45. – № 2. – P. 140-2.

15. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.

16. Mandal R. V., Mark E. J., Kradin R. L. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage // Exp Mol Pathol. – 2007. – Vol. – 83. – № 3. – P. 327-31.

17. Schultz M. J., Haitsma J. J., Zhang H., Slutsky A. S. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia – a review // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34. – № 3. – P 871-7.

18. Xiao da W., Yang M., Yang J., Hon K. L., Fok F. T. Lung damage may induce thrombocytopenia // Platelets. – 2006. – Vol. 17. – № 5. – P. 347-9.

19. Hofstra J. J., Juffermans N. P., Schultz M. J., Zweers M.M. Pulmonary coagulopathy as a new target in lung injury – a review of available pre-clinical models // Curr Med Chem. – 2008. – Vol. 15. – № 6. – P. 588-95.

20. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. М. : МЕДпресс-информ; 2006.

21. Спирин А. В. Общая патология критических, терминальных и постреанимационных состояний // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 5. – С.127-31.

22. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 888 с.