

Костный мозг: строение, кровообразование и клиническое значение

От стволовой клетки до диагноза

Сегодня мы разберём костный мозг с позиций анатомии, гистологии и клинической онкологии. Поймём, как из одной клетки рождается вся кровь, где расположен этот орган и почему его анализ определяет выбор лечения.



Зачем нужен костный мозг?

Костный мозг — не пассивная «начинка» костей, а активно работающий орган. Каждую секунду он производит миллионы клеток, выполняя три ключевые функции:



Кроветворение (гемопоэз)

Непрерывное производство эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов — всех форменных элементов крови.



Иммунная функция

Ключевое место созревания В-лимфоцитов — основы гуморального иммунитета и выработки антител.



Резерв стволовых клеток

Пожизненное самообновление ГСК — возможность восстанавливать кроветворение даже после тяжёлой химиотерапии.

Два типа костного мозга

Названия даны по цвету преобладающих элементов. Желтый мозг не бесполезен: при массивной кровопотере он способен перестраиваться обратно в красный и возобновлять производство клеток крови.

Признак	Красный мозг	Жёлтый мозг
Состав	Кроветворные клетки, синусоиды, строма	Жировая ткань (адипоциты)
Функция	Активный гемопоэз	Резерв (при кровопотере → красный)
Локализация	Эпифизы, плоские кости	Диафиз длинных костей

Возрастная динамика: от новорождённого до пожилого

У новорождённого практически весь костный мозг красный — организму нужно много крови для роста. По мере взросления потребность снижается, и часть мозга замещается жировой тканью. К старости активного красного мозга остаётся около 30–40%, но этого достаточно для нормального кроветворения.

1

Новорождённый

100% красный мозг — все кости скелета активны.

2

5–10 лет

Начало замещения желтым в диафизах длинных костей.

3

25–40 лет

~50% красного: плоские кости и эпифизы.

4

Старше 70 лет

Преобладает жёлтый; красный сохранён в позвонках и тазу.

Локализация красного костного мозга у взрослого

В отличие от детей, у взрослых длинные трубчатые кости почти полностью заполнены жёлтым мозгом. Для диагностики используют **плоские кости**, где красный мозг сохраняется всю жизнь:

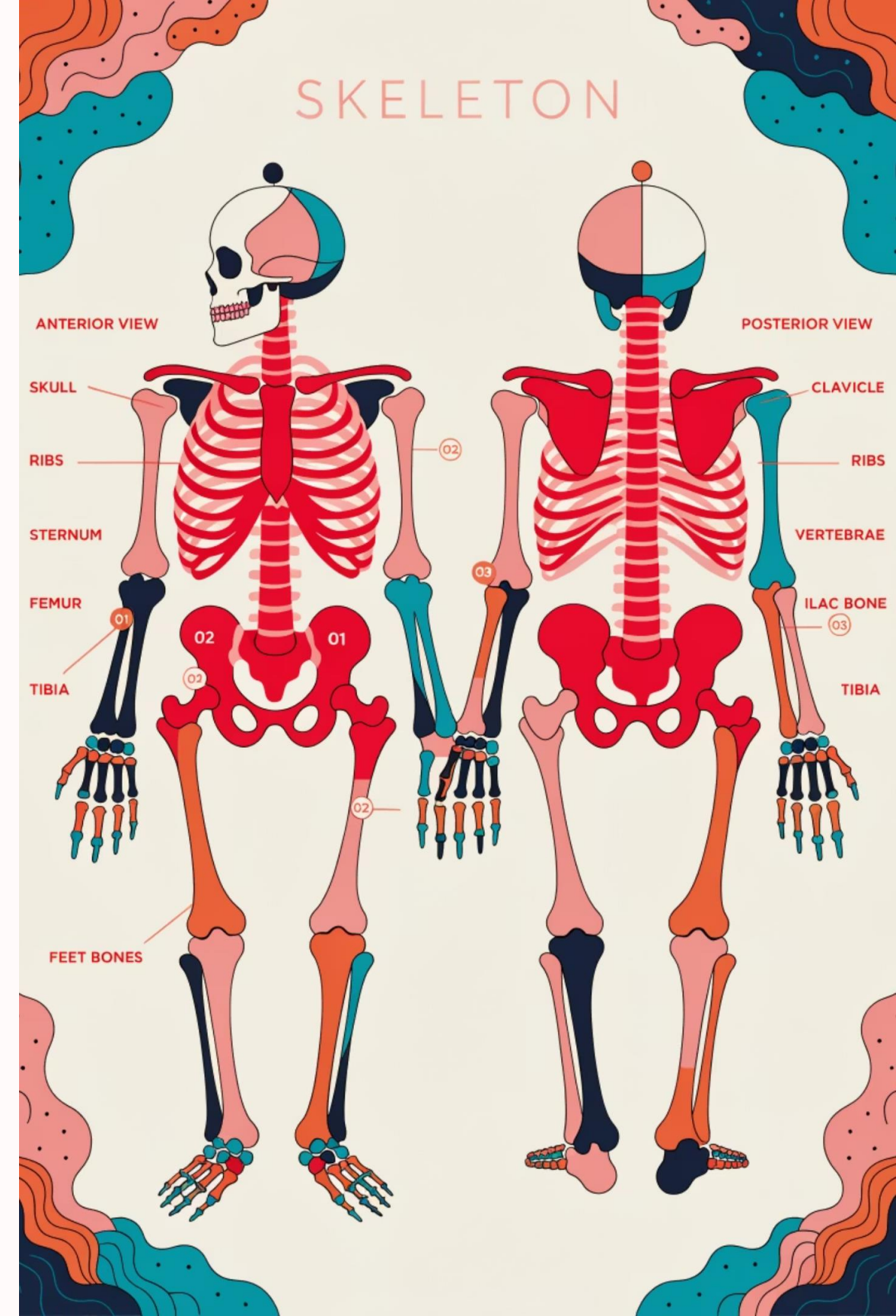
Основные зоны

- Грудина (тело и рукоятка)
- Рёбра
- Тела позвонков
- Кости таза (подвздошные, лобковые, седалищные)

Дополнительные зоны

- Череп (диплоэ)
- Эпифизы бедренных и плечевых костей (частично)

Именно подвздошные кости таза — приоритетная точка для трепанобиопсии и пункции у взрослых.



Почему пункцию делают из таза?

Ости подвздошных костей — костные выступы, легко пальпируемые через кожу. Они расположены далеко от крупных сосудов и нервов, что делает пункцию безопасной процедурой под местной анестезией.

Задняя верхняя ость

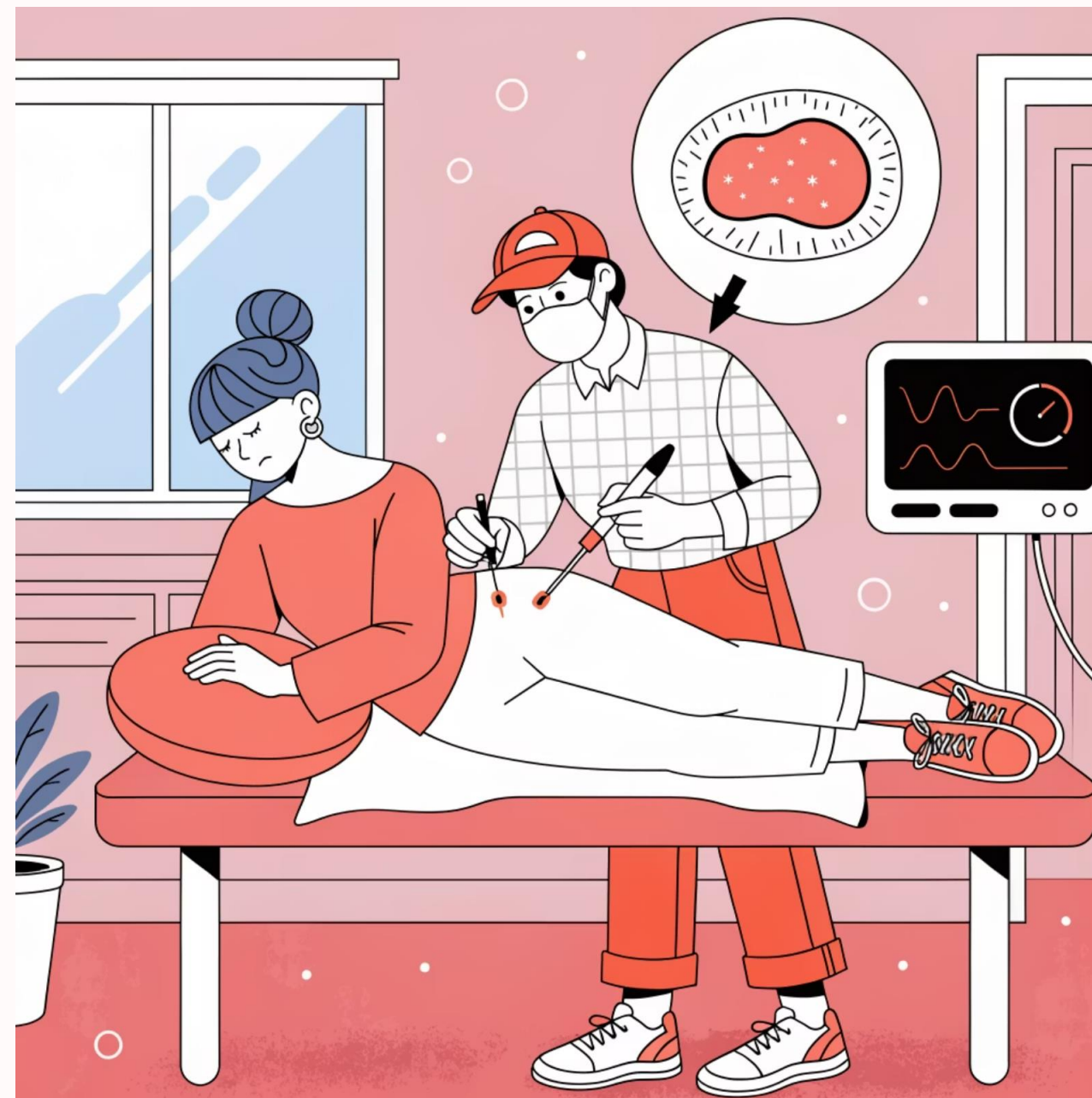
Наиболее частая точка пункции — максимально доступна и богата красным мозгом.

Передняя верхняя ость

Альтернативная точка при невозможности укладки пациента на живот.

Грудина — реже

Используется только у взрослых из-за риска перфорации перикарда.





Микроскопическое строение красного костного мозга

На гистологическом препарате видны «островки» созревающих клеток одного ростка, окружённые стромой. Особые сосуды — синусоиды — имеют поры, чтобы пропускать зрелые клетки диаметром до 10–15 мкм.

Гемопоэтические островки

Скопления клеток одного ростка на разных стадиях созревания.

Строма

Ретикулярные клетки, коллаген и внеклеточный матрикс — создают микроокружение для ГСК.

Синусоидные сосуды

Тонкостенные капилляры с порами — через них зрелые клетки выходят в кровотоки.

Гемопозэз начинается с одной клетки

Все клетки крови — эритроциты, лимфоциты, тромбоциты — происходят из гемопоэтической стволовой клетки (ГСК). Она уникальна: может сохранять себя как стволовую и давать начало зрелым клеткам. В здоровом мозге ГСК живут в специальных нишах, где получают сигналы «делиться», «спать» или «идти в развитие».

Самообновление

Деление → две идентичные ГСК. Пул стволовых клеток не истощается.

Дифференцировка

Деление → клетка-предшественник конкретного ростка крови.

Покой (**quiescence**)

Метаболическая пауза — защита от истощения и мутаций.



Два главных пути дифференцировки

Из общей стволовой клетки сначала образуется **общий миелоидный** или **общий лимфоидный предшественник**. Этот выбор — первый критический шаг. Миелоидный путь даёт клетки врождённого иммунитета и переносчики, лимфоидный — клетки адаптивного иммунитета.

🔹 Миелоидный путь

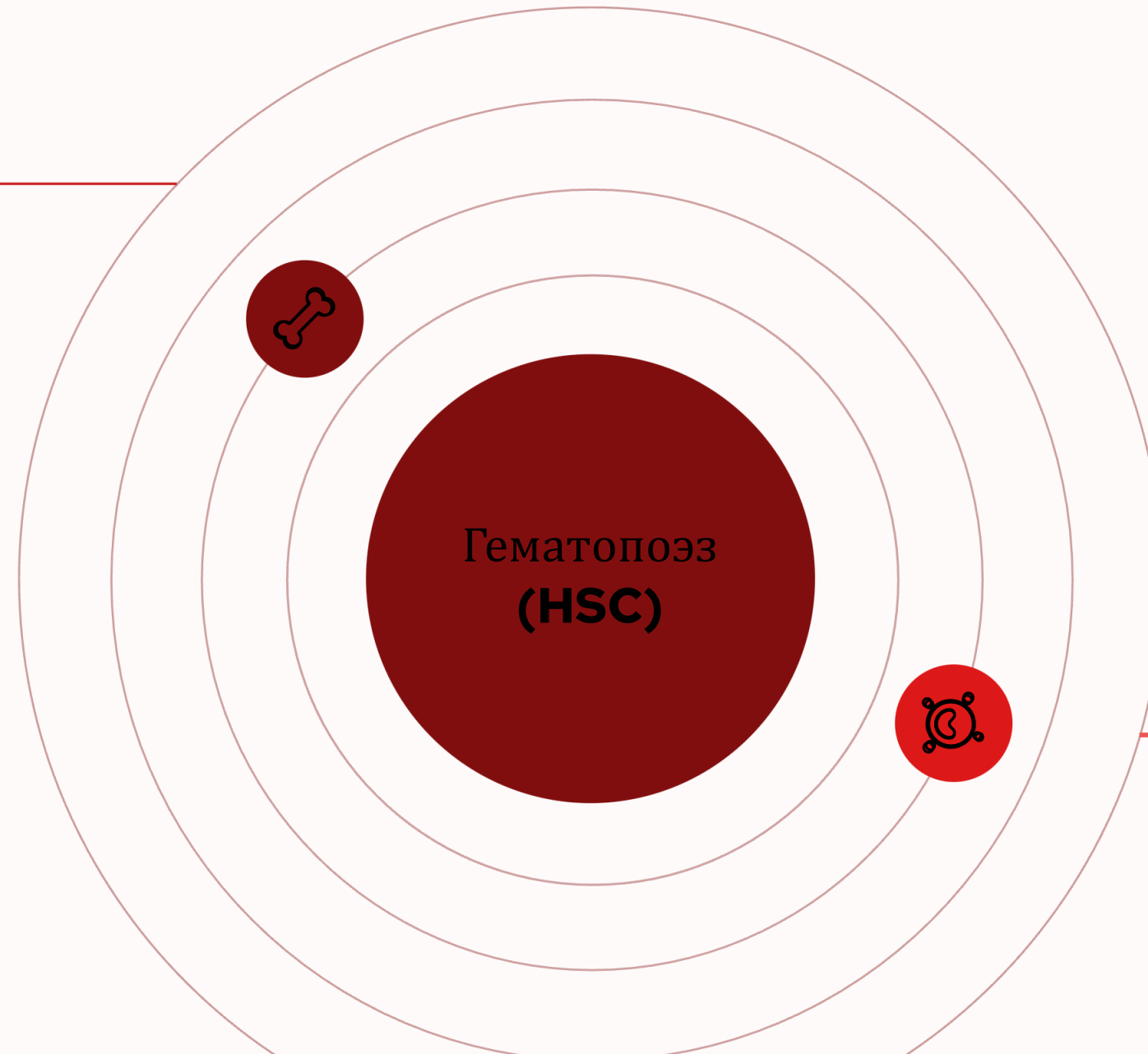
- Эритроциты
- Тромбоциты
- Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы
- Моноциты → макрофаги

🛡️ Лимфоидный путь

- В-лимфоциты (антитела)
- Т-лимфоциты (клеточный иммунитет)
- NK-клетки (натуральные киллеры)

Миелоидный предшественник

Эритроциты, тромбоциты,
нейтрофилы, моноциты



Лимфоидный предшественник

В-клетки, Т-клетки, NK-
клетки

Миелоидный путь подробно

Давайте пройдём по миелоидной ветви. Тромбоциты — фрагменты гигантской клетки мегакариоцита. Гранулоциты названы за зернистость цитоплазмы. Моноциты выходят в ткани и превращаются в макрофагов — «уборщиков» и презентаторов антигена.



Эритроциты

Перенос O_2 и CO_2 ; живут ~120 дней; 5 млн/мкл крови.



Тромбоциты

Остановка кровотечения; фрагменты мегакариоцита; живут 7–10 дней.



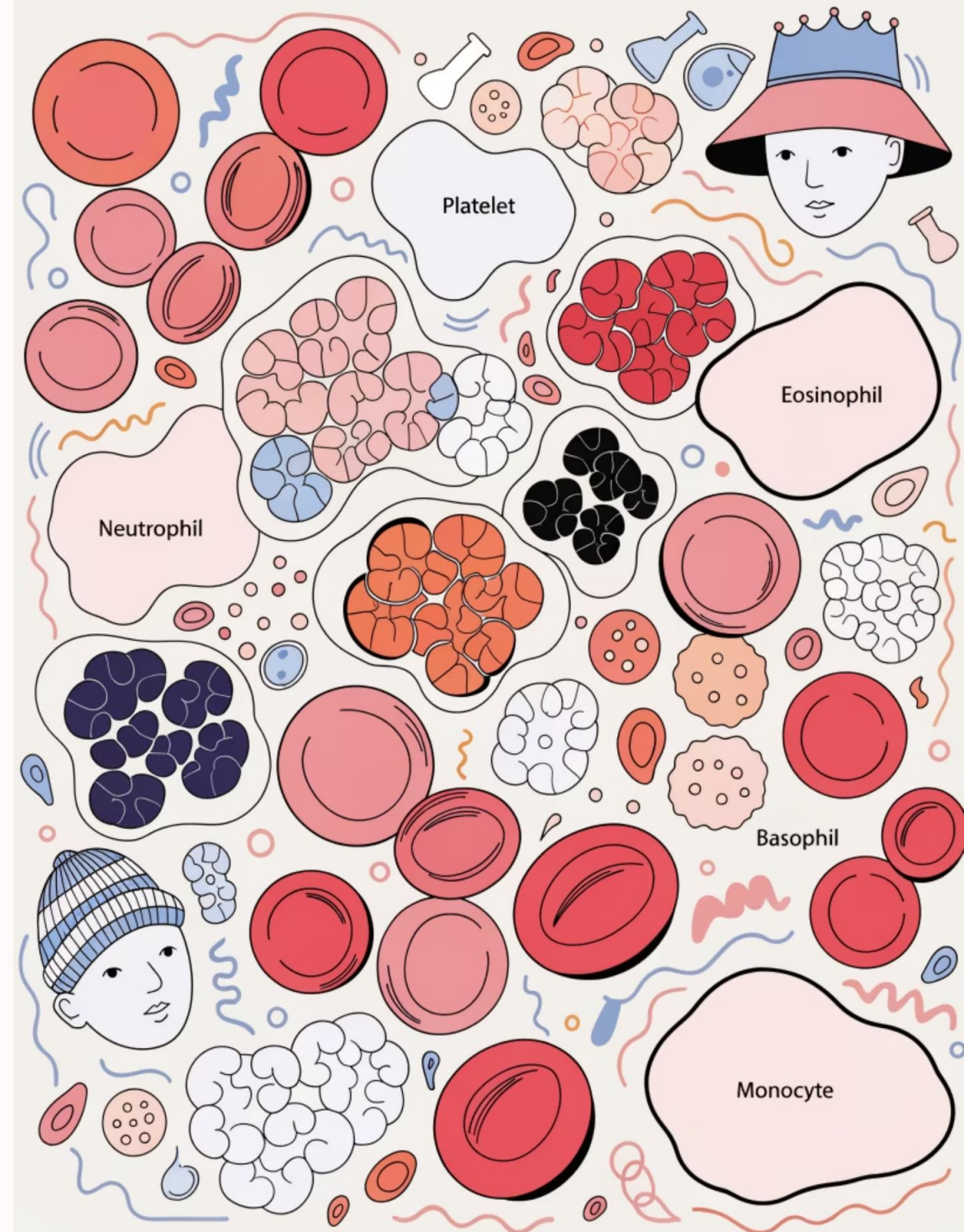
Нейтрофилы

Фагоцитоз бактерий; первая линия защиты; живут часы–дни.



Моноциты → Макрофаги

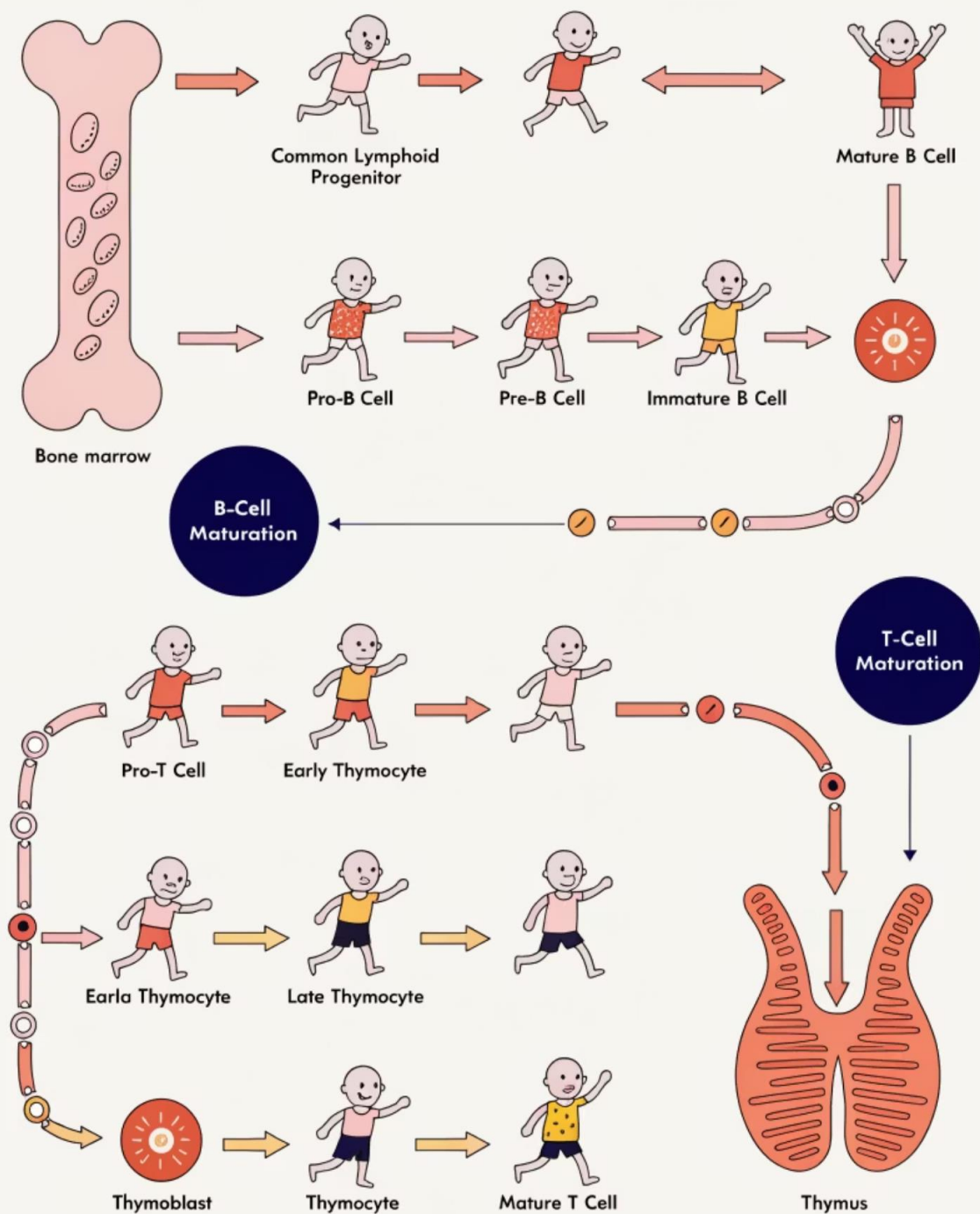
Выходят в ткани; поглощают патогены; презентируют антигены.



Romanowsky Stain - Blood Smear

Lymphocyte Development and Maturation

Stages of B-cell and T-cell maturation from hematopoietic stem cells



Лимфоидный путь: В и Т лимфоциты

В-лимфоциты

Созревают в костном мозге. Превращаются в плазматические клетки — фабрики антител. Обеспечивают гуморальный иммунитет: IgG, IgM, IgA, IgE.

- Место созревания: костный мозг
- Конечная форма: плазмоцит
- Продукт: антитела

Т-лимфоциты

Рождаются в костном мозге, но отправляются в **тимус** — орган за грудиной — где «обучаются» отличать своё от чужого. Без этого этапа возникают аутоиммунные болезни.

- CD8⁺ цитотоксические: уничтожают заражённые клетки
- CD4⁺ хелперы: координируют иммунный ответ
- Т-регуляторы: предотвращают аутоиммунитет

Что такое дифференцировка? Этапы взросления клетки

Дифференцировка — это не мгновенное превращение, а **каскад из 5–7 стадий**. Клетка постепенно теряет способность к делению, ядро сморщивается, цитоплазма набирает специализированные белки. В онкогематологии важно знать, на какой стадии произошла поломка — от этого зависит диагноз.



Проэритробласт

Базофильный

Полихроматофильный

Ортхохроматофильный

На каждой стадии меняются: размер и форма ядра, насыщение гемоглобином, поверхностные CD-маркеры. Именно поэтому иммунофенотипирование позволяет точно определить уровень блока дифференцировки при лейкозах.

Поверхностные маркеры — «паспорт» клетки

Каждая клетка крови несёт на поверхности набор белков-идентификаторов — CD-антигенов (cluster of differentiation). Проточный цитометр определяет их как штрих-код. Если опухолевые клетки несут CD34 + CD19 — это В-лимфобластный лейкоз.

CD34

Стволовые клетки

CD33 / CD13

Миелоидные клетки

CD3

Т-лимфоциты

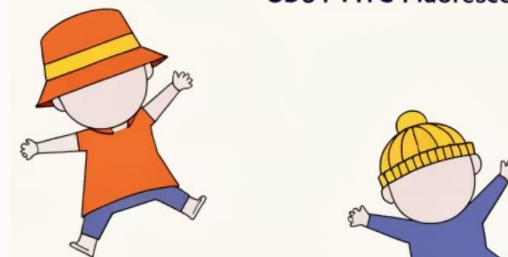
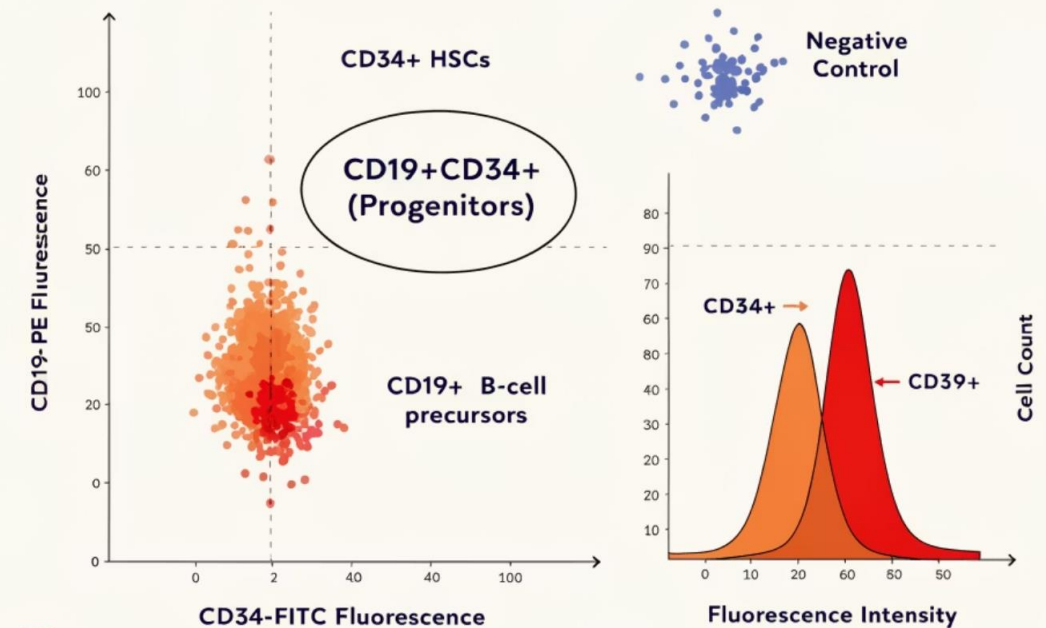
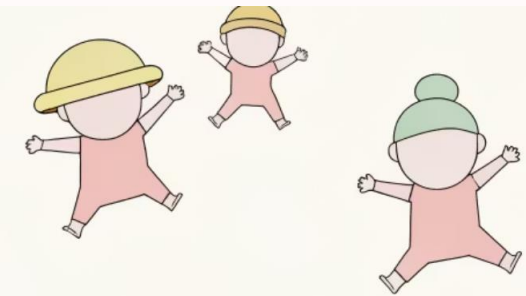
CD19 / CD20

В-лимфоциты

CD41 / CD61

Мегакариоциты

Identifying Progenitors



Когда процесс ломается: возникновение опухолевого клона

Лейкоз начинается с **одной-единственной мутировавшей клетки**. Она перестаёт слушать сигналы «остановись» и «созревай», бесконечно делится и вытесняет нормальное кроветворение. Развиваются анемия, тромбоцитопения, иммунодефицит.

01

Мутация в ГСК или предшественнике

Соматическая мутация в генах, контролирующих пролиферацию или дифференцировку.

02

Блок дифференцировки

Утрата способности к созреванию — клетки «застревают» на бластной стадии.

03

Бесконтрольное деление

Опухолевый клон экспоненциально нарастает, не реагируя на ингибирующие сигналы.

04

Вытеснение нормального кроветворения

Бласты заполняют мозг → панцитопения → клинические проявления.



Клинические последствия замещения костного мозга

Пациент с лейкозом погибает не от самой опухоли — а от её последствий: тяжёлой анемии, фатального кровоизлияния или сепсиса на фоне нейтропении. Именно поэтому лечение начинают **экстренно**, не дожидаясь полной диагностики.



Анемия

↓ Эритроцитов → слабость, бледность, одышка при нагрузке.



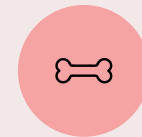
Тромбоцитопения

↓ Тромбоцитов → петехии, экхимозы, кровотечения из слизистых.



Нейтропения

↓ Нейтрофилов → частые, тяжёлые инфекции, сепсис.



Костные боли

Растяжение надкостницы при заполнении мозга бластами.

Как тип лейкоза зависит от пути дифференцировки?

«Острота» лейкоза определяется не скоростью течения, а долей бластных клеток (>20% — острый). Хронические лейкозы состоят из более зрелых, частично функциональных клеток — поэтому прогноз и лечение кардинально различаются.

Путь	Стадия	Заболевание	Ключевая черта
Миелоидный	Ранняя (бластная)	ОМЛ — Острый миелоидный лейкоз	Бласты >20%, агрессивное течение
Миелоидный	Поздняя (зрелая)	ХМЛ — Хронический миелоидный лейкоз	t(9;22), BCR-ABL, иматиниб
Лимфоидный	Ранняя (бластная)	ОЛЛ — Острый лимфобластный лейкоз	Чаще у детей; >85% излечения
Лимфоидный	Поздняя (зрелая)	ХЛЛ — Хронический лимфоцитарный лейкоз	Зрелые В-клетки; чаще у пожилых

Диагностика: как установить, какой именно клон?

Диагностика лейкоза — это поиск конкретной молекулярной мишени. Без этого таргетная терапия невозможна: у одного и того же ОМЛ могут быть разные мутации, и лечение будет принципиально разным.

01

Пункция костного мозга

Аспирация (жидкая фракция) + трепанобиопсия (столбик ткани для гистологии).

02

Миелограмма

Подсчёт процента бластов в 500 клетках.
>20% → острый лейкоз.

03

Имунофенотипирование

Проточная цитометрия — определение CD-маркеров, линии и стадии дифференцировки.

04

Цитогенетика / **FISH**

Хромосомные aberrации: t(15;17), t(9;22) — Филадельфийская хромосома.

CD

Молекулярное секвенирование

Точечные мутации: NPM1, FLT3-ITD, IDH1/2 — основа для таргетной терапии.

Прогноз зависит не от названия — а от мутации

Раньше все лейкозы лечили одинаково. Сегодня генетика **определяет исход**: одни формы излечиваются без трансплантации, другие требуют ингибиторов тирозинкиназ, третьи — аллогенной трансплантации костного мозга.



ОМЛ с **t(15;17) – APL**

ATRA + триоксид мышьяка → излечение ~90% без стандартной химиотерапии.



ОМЛ **NPM1+ / FLT3-**

Благоприятный прогноз — возможна консолидация без трансплантации.



ОМЛ с **FLT3-ITD**

Агрессивный. Ингибитор FLT3 (мидостаурин, гильтеритиниб) + трансплантация.



ОЛЛ у детей

85–90% полного излечения при современных протоколах полихимиотерапии.



ХМЛ → иматиниб

Ингибитор BCR-ABL. Практически нормальная продолжительность жизни при соблюдении терапии.

Ключевые выводы

Костный мозг — не просто «место внутри кости», а сложная динамическая система. Понимание её устройства лежит в основе современной гематологии и онкологии.

1 Орган кроветворения

Красный костный мозг расположен внутри плоских костей и непрерывно производит все форменные элементы крови.

2 Родоначальница — ГСК

Гемопозитическая стволовая клетка даёт начало двум путям: миелоидному и лимфоидному.

3 Поломка → лейкоз

Мутация, блокирующая дифференцировку, запускает моноклональную пролиферацию бластов.

4 Тип лейкоза = линия + стадия

ОМЛ, ОЛЛ, ХМЛ, ХЛЛ — определяются по пути и степени зрелости опухолевых клеток.

5 Генетика → персонализированное лечение

Иммунофенотипирование + цитогенетика + секвенирование определяют прогноз и выбор таргетной терапии.