

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ И ГЕМОСТАЗА

Учебно-методическое пособие
для студентов лечебного, педиатрического, медико-
психологического и медико-диагностического факультетов

Гродно
ГрГМУ
2010

УДК 616.15-092(075.8)

ББК 52.527я73

П20

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 5 от 22.06.2009 г.).

Авторы: зав. каф. патологической физиологии, доц., д-р мед. наук
Н.Е. Максимович;
проф., д-р мед. наук Д.А. Маслаков;
доц., канд. мед. наук К.А. Эйсмонт;
доц., канд. биол. наук Э.И. Троян;
доц., канд. мед. наук М.Н. Ходосовский;
ассист. А. В. Лелевич;
главный внештатный детский гематолог, доц. каф. педиатрии
№ 2, канд. мед. наук Н.А. Максимович.

Рецензент: зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, д-р мед. наук,
проф. С.М. Зиматкин

П20 **Патофизиология** системы крови и гемостаза : учеб.-метод. пособие для студентов лечебного, педиатрического, медико-психологического и медико-диагностического факультетов / Н.Е Максимович и [др]. – Гродно : УО «ГрГМУ», 2010. – 344 с.
ISBN 978-985-496-602-1

В пособии изложены современные данные о патологии системы крови, гемостаза и методах ее диагностики. В пособии содержатся практические работы и задания для тестового контроля.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов лечебного, педиатрического, медико-психологического и медико-диагностического факультетов медицинских вузов для освоения раздела «Патофизиология системы крови и гемостаза».

УДК 616.15-092(075.8)

ББК 52.527я73

ВВЕДЕНИЕ

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов с целью освоения раздела «Патофизиология системы крови и гемостаза» и составлено в соответствии с требованиями типовой программы по патологической физиологии.

Цель настоящего пособия – дать основы патологии системы крови и гемостаза, дать представления об основных принципах лабораторной диагностики патологии крови, а также научить будущего врача умению анализировать количественные и качественные изменения форменных элементов и общего объема крови, делать заключение по гемограммам, решать ситуационные задачи.

В пособии представлена информация по наиболее важным вопросам патологии системы крови: нарушения объема циркулирующей крови, анемии, количественным и качественным изменениям лейкоцитов, лейкозам, нарушениям системы гемостаза. Особое место в пособии отводится рассмотрению вопросов патологии гемостаза: классификации, этиологии, патогенеза гемостазиопатий, их клинических проявлений, а также принципов диагностики.

В пособие включена информация об особенностях современных методов определения лабораторных и инструментальных методов оценки нарушений системы крови и гемостаза.

Кроме теоретического материала пособие содержит описание целей и задач лабораторных занятий, контрольные вопросы, набор ситуационных задач, типичных гемограмм и тестовых заданий для компьютерного контроля, а также список литературы, что позволит студентам успешно усвоить материал данного раздела патологической физиологии.

Пособие обширно по объему и включает не только медико-биологическую информацию, но и клинические данные.

Пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов по предмету «патологическая физиология». Оно также может быть полезным для клинических ординаторов и врачей широкого профиля.

ПАТОЛОГИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ. КРОВОПОТЕРЯ

Цель занятия: рассмотреть основные виды нарушений общего объема крови, их причины и последствия. Изучить механизмы нарушений и компенсаторных реакций при кровопотере. Ознакомиться с принципами патогенетической терапии кровопотери.

Задачи занятия – студент должен:

Знать:

- составные компоненты и основные функции крови;
- причины, виды и последствия изменения общего объема крови;
- механизмы компенсации и принципы этиопатогенетической терапии при острой кровопотере.

Уметь:

- рассчитывать гематокритный показатель и характеризовать вид гипер- или гиповолемии и нормоволемии;
- проводить подсчет количества ретикулоцитов в мазках крови;
- оценивать степень тяжести кровопотери;
- давать рекомендации по коррекции нарушений объема циркулирующей крови.

Ознакомиться с:

- с методами расчета эритроцитарных индексов.

Контрольные вопросы

1. Патология общего объема крови. Классификация нарушений (по характеру нарушения объема циркулирующей крови и гематокритному показателю).
2. Нормоволемия. Виды, причины, последствия для организма.
3. Гиперволемия. Виды, причины развития, последствия для организма.
4. Гиповолемия. Виды, причины, последствия для организма.
5. Кровопотеря. Виды, причины.

6. Патогенез нарушений и основные клинические проявления при острой кровопотере.

7. Стадии компенсации организма при острой кровопотере, их характеристика.

8. Динамика изменения содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита после острой кровопотери. Картина крови после острой кровопотери.

9. Объективные критерии оценки степени тяжести кровопотери.

10. Характеристика факторов, влияющих на исход кровопотери.

11. *Геморрагический шок.

12. *Принципы терапии кровопотери. Роль плазмозаменителей.

Функции крови

Система крови включает: 1) циркулирующую и депонированную кровь, 2) кроветворные органы, где происходит образование и созревание форменных элементов (красный костный мозг, лимфоузлы, селезенка и др.), 3) органы, в которых происходит разрушение крови (эритродиэрез), а также 4) регулирующий нейрогуморальный аппарат.

Являясь жидкой тканью, кровь состоит из форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) и плазмы.

Важнейшие функции крови в организме:

- транспортная (доставка O_2 , питательных веществ к тканям, удаление CO_2 и других конечных продуктов обмена веществ),

- защитная (лейкоциты, иммуноглобулины, интерферон и др.),

- гуморальная регуляция (перенос биологически активных веществ),

- гемостатическая (поддержание крови в жидком состоянии в неповрежденных сосудах и образование тромба при повреждении сосудов),

- участие в теплообмене (перераспределение тепла между органами и тканями) и др.

- гомеостатическая (поддержание постоянства рН, ионного состава, питательных веществ и др.)

ПАТОЛОГИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ

В норме общий объем крови составляет 6-8 % (1/13) массы тела (у новорожденных – 15 %, (1/7), у детей старше года 10-11 %), причем 1/3 этого объема депонирована в капиллярах и венозном отделе сосудистого русла скелетной мускулатуры, брыжейки, печени, селезенки и в случае необходимости (физическая нагрузка, кровопотеря и др.) поступает в циркуляторное русло.

Относительная плотность крови – 1050-1060 у.е., причем плотность плазмы составляет 1025-1034 у.е., а плотность форменных элементов – 1090 у.е.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) является важным показателем гемодинамики, определяющим величину артериального давления. Его постоянство обеспечивается сложной регуляторной системой, включающей нервные и гуморальные механизмы.

Около 70% всего ОЦК находится в венах, 15% – в артериях, 12% – в капиллярах, 3% – в камерах сердца). До 75-80 % ОЦК находится в большом круге кровообращения, а 20-25 % – в малом.

Гематокритное число (условно «гематокрит» – Нст) – объемный процент форменных элементов от объема крови. В норме Нст равен 36% – 48%. В системе СИ гематокрит (Ht) выражают как 0,36-0,48.

При различных патологических состояниях может измениться как общий объем крови, так и Нст.

По Броуди и Раунтри (1853) выделяют три группы типовых форм нарушений: *нормоволемия, гиповолемия и гипervолемия (плетора, полнокровие).*

Нормоволемия – состояние, при котором ОЦК соответствует среднестатистической норме, свойственной индивидуумам данной массы тела, пола и возраста; **гипervолемия** – состояние, при котором ОЦК превышает среднестатистические нормы; **гиповолемия** – состояние, характеризующееся уменьшением ОЦК ниже соответствующих норм.

В зависимости от характера изменения Hct выделяют следующие виды гипо-, гипер- или нормоволемий: **простую** (нормоцитемическую) (Hct в норме), **полицитемическую** (Hct > 0,48) и **олигоцитемическую** (Hct < 0,36), рис. 1.

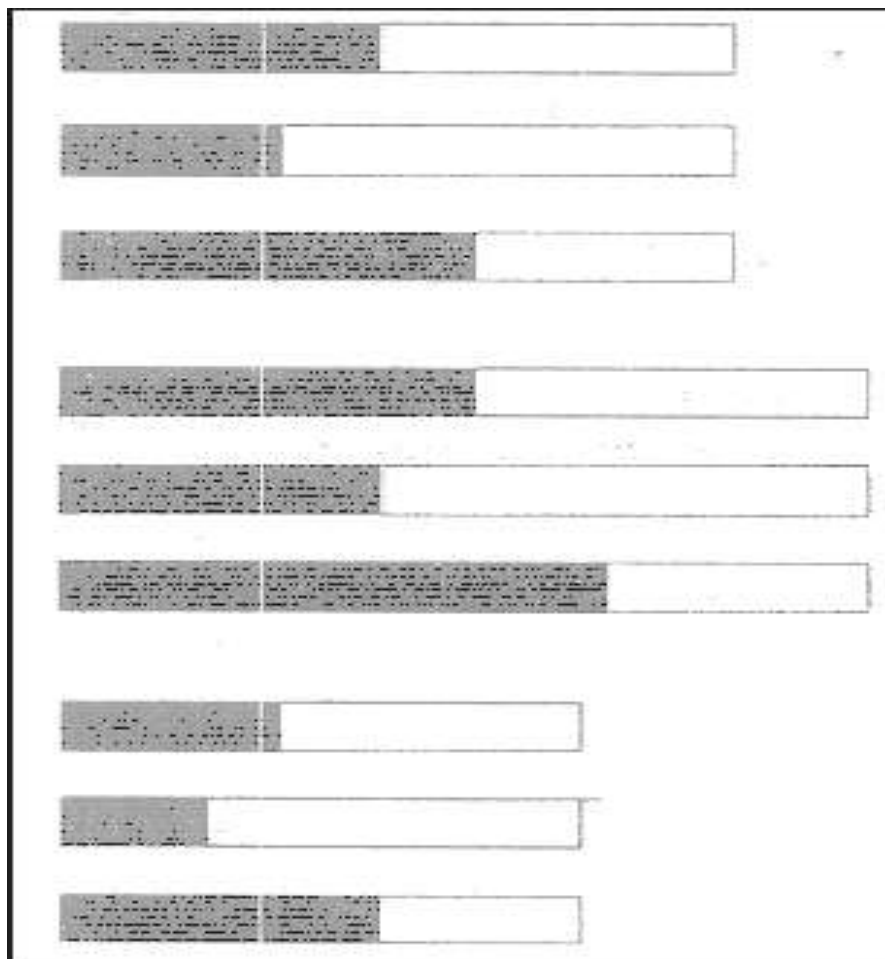


Рис. 1. Изменение объема циркулирующей крови

Заштрихованная часть полосок соответствует гематокриту, а их общая длина – общему объему крови. 1-9 – основные типовые изменения: 1 – простая нормоволемия, 2 – олигоцитемическая нормоволемия, 3 – полицитемическая нормоволемия, 4 – простая гиперволемия, 5 – олигоцитемическая гиперволемия, 6 – полицитемическая гиперволемия, 7 – нормоцитемическая гиповолемия, 8 – олигоцитемическая гиповолемия, 9 – полицитемическая гиповолемия.

Последствия изменения гематокритного показателя:

Снижение гематокритного показателя сопровождается снижением вязкости крови, при гиповолемических состояниях – развитием гемической гипоксии.

Полицитемические состояния, независимо от характера изменения ОЦК, характеризуются образованием агрегатов эритроцитов (сладж-синдром), тромбообразованием, ухудшением реологических свойств крови, что приводит к снижению перфузии капиллярного русла, нарушению микроциркуляции, развитию полиорганной недостаточности.

Характеристика нормоволемий

Простая нормоволемия наблюдается в обычном состоянии у здорового человека.

К нормоволемическим нарушениям относят состояния, при которых ОЦК сохраняется нормальным, но изменяется Нст.

Олигоцитемическая нормоволемия характеризуется снижением Нст на фоне нормального ОЦК. Наиболее часто является следствием разрушения эритроцитов, угнетения эритропоэза, а также отмечается во 2-ю (гидремическую) стадию компенсации острой кровопотери, когда ОЦК сравнительно быстро нормализуется в результате перехода жидкости из тканевого пространства в кровь, а число форменных элементов крови еще остается сниженным.

Проявления олигоцитемической нормоволемии определяются, главным образом, степенью снижения количества эритроцитов и выраженностью гемической гипоксии.

Полицитемическая нормоволемия характеризуется увеличением числа форменных элементов на фоне нормального ОЦК, и, следовательно, гематокрита. Данное нарушение может развиваться при перееливании эритроцитарной массы, в результате активации эритропоэза (у жителей высокогорья, болезни Вакеза).

Полицитемическая нормоволемия проявляется повышением артериального давления в связи с повышением вязкости крови и периферического сопротивления.

Характеристика гиперволемий

Для гиперволемий характерно увеличение сердечного выброса и артериального давления, что может привести к сердечной недостаточности.

Простая гиперволемиа встречается редко и является следствием пропорционального увеличения объема форменных элементов и жидкой части крови, в связи с чем гематокрит остается в пределах нормы. Наблюдается при физических нагрузках, а также может развиваться при переливании больших количеств донорской крови, острых гипоксических состояниях вследствие выброса крови из депо.

Олигоцитемическая гиперволемиа представляет собой увеличение ОЦК вследствие преимущественного возрастания объема плазмы и снижением Hct. Физиологическим состоянием, при котором развивается олигоцитемическая гиперволемиа, является беременность. Во время беременности ОЦК возрастает на 30-40% от исходного, при этом гематокрит снижается до 28-32%, что улучшает микроциркуляцию и обеспечивает нормальный трансплацентарный обмен.

Как патологическое состояние олигоцитемическая гиперволемиа является результатом либо избыточного поступления жидкости в организм (патологическая жажда, гиперинфузия плазмы или плазмозаменителей), либо снижения выведения жидкости из организма (в результате нарушения экскреторной функции почек, при гиперпродукции антидиуретического гормона и др.).

Введение физраствора в объеме, 15-кратно превосходящем ОЦК, не приводит к повышению АД вследствие включения механизмов компенсации.

Полицитемическая гиперволемиа характеризуется увеличением ОЦК вследствие преимущественного повышении количества эритроцитов крови, в связи с чем гематокрит повышается, возрастает вязкость крови, что ведет к повышению артериального давления и вызывает нарушение микроциркуляции, а также повышает сердечный выброс и способствует развитию сердечной недостаточности. Полицитемическая гиперволемиа развивается при эритремии (болезнь Вакеза), некоторых видах хронической гипоксии (пороки сердца и др.).

Характеристика гиповолемий

Независимо от причины (крово- или плазмопотеря, нарушение функции сердца: острый инфаркт миокарда, нарушение ритма и т.д.) и вида, гиповолемия характеризуется снижением артериального давления – важнейшего гемодинамического показателя, уменьшением минутного объема кровообращения, и, следовательно, нарушением микроциркуляции, органного или периферического кровообращения.

Простая гиповолемия проявляется снижением ОЦК при нормальном гематокрите. Данный тип расстройств наблюдается в первые часы после острой кровопотери, а также при коллапсе и шоке.

Олигоцитемическая гиповолемия развивается после острой кровопотери в гидремическую стадию компенсации, при массивном гемолизе эритроцитов, при угнетении эритропоэза. Кроме последних, характерных для всех видов гиповолемических состояний данный тип нарушений проявляется снижением кислородной емкости крови и развитием гемической гипоксии.

Полицитемическая гиповолемия – снижение ОЦК с возрастанием гематокрита вследствие преимущественного уменьшения общего объема плазмы. Такой вид гиповолемии наблюдается при дегидратации различного генеза: потере жидкой части крови через обширные ожоговые поверхности, при массивной диарее, рвоте, полиурии, несахарном и сахарном диабете и т.д.

Наиболее частой причиной гиповолемий является кровопотеря.

КРОВОПОТЕРЯ

Кровопотеря – это состояние, возникающее вследствие выхода крови из сосудистого русла и (или) из полостей сердца (кровотечения) в результате нарушения целостности сосудистой стенки (например: при травматическом повреждении паренхиматозных органов), повышении ее проницаемости (например: при варикозном расширении вен пищевода, облучении), а также снижении свертываемости крови (например: при патологических родах, гемофилии).

Кровопотеря может быть следствием кровотечения во внешнюю среду (внешнее кровотечение) или в полости организма (внутреннее кровотечение). Наличие крови в полостях обозначается специальными терминами: гемоторакс (скопление крови в плевральной полости), гемоперикардиум (в полости перикарда), гемоперитонеум (в брюшной полости), гемартроз (в полости суставов) и т. д.

Кровопотеря – представляет собой патологический процесс, который в зависимости от объема потерянной крови, уменьшение ОЦК, АД и обусловленную этим гипоксию характеризуется комплексом защитно-приспособительных реакций.

Классификация кровопотери

В зависимости от скорости развития кровопотеря может быть *острой* или *хронической*.

К *острой кровопотере* приводит одномоментная потеря большого количества крови (более 10-15%).

Хроническая кровопотеря ведет к истощению запасов железа, приводя к железодефицитной анемии, и будет описана в соответствующем разделе.

Классификация различных видов кровопотери представлена в табл. 1.

Таблица 1. Виды кровопотери

I. По виду поврежденного сосуда:	<ul style="list-style-type: none">• артериальная;• венозная;• капиллярная;• смешанная
II. По объему потерянной крови:	<ul style="list-style-type: none">• легкая (10-20 % ОЦК или 350-700мл);• средняя (20-30 % , 700-1500 мл);• тяжелая (30-40 % , 1500-2000 мл);• крайне тяжелая (> 40 % , более 2000 мл);
III. По локализации:	<ul style="list-style-type: none">• наружная;• внутренняя (полостная);
IV. По скорости:	<ul style="list-style-type: none">• острая;• хроническая

Основными звеньями патогенеза расстройств функций организма при острой кровопотере являются **гиповолемия**, вызывающая нарушения гемодинамики (снижение венозного притока к сердцу, объема венозного кровотока, сердечного выброса, АД, возникновение аритмий, нарушение микроциркуляции), что является причиной гипоксии.

Патологические изменения при острой кровопотере:

- со стороны ЦНС: нарушение интегративной функции головного мозга, депрессия, расстройства сознания, мышления, развитие энцефалопатии;
- со стороны аппарата внешнего дыхания: респираторный дистресс-синдром, «шоковое лёгкое», периодическое дыхание;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: миокардиальная форма сердечной недостаточности, снижение сердечного выброса, гипотензия, уменьшение венозного возврата крови, расстройства микроциркуляции, шлуж-синдром;
- со стороны крови: уменьшение ОЦК, патологическое депонирование крови;

- со стороны системы гемостаза: микротромбозы, ДВС-синдром;
- со стороны обмена веществ: метаболические расстройства, гипоэргоз, ацидоз повреждения;
- острая постгеморрагическая анемия;
- циркуляторно-анемическая гипоксия;
- почечная недостаточность, «шоковая почка»;
- печёночная недостаточность;
- аутоинтоксикация;
- аутоинфекция.

Патофизиологические эффекты кровопотери

В связи с тем, что ОЦК является одним из факторов, определяющих АД, его снижение опасно развитием гипотензии, степень которой пропорциональна выраженности уменьшения ОЦК. Вследствие компенсаторно развивающегося артериолоспазма происходит снижение скорости кровотока, особенно в капиллярах, что ведет к ухудшению тканевого метаболизма, способствует развитию ацидоза, образованию биологически активных молекул, повышению проницаемости сосудистой стенки. Последнее, в свою очередь, способствует ухудшению реологических свойств крови вследствие пропотевания белков и жидкой части крови в межклеточное пространство. Развивается сладж (склеивание) эритроцитов, происходит агрегация форменных элементов крови, что еще в большей степени уменьшает ОЦК, венозный возврат и увеличивает гиповолемию.

Недостаточный венозный возврат крови к сердцу, снижение сердечного выброса ведет к периферической вазоконстрикции с повышением периферического сосудистого сопротивления, сокращению емкостных сосудов (вен), содержащих около 2/3 ОЦК, что обеспечивает в первую очередь кровью мозг и миокард (централизация кровообращения).

Снижение АД является причиной снижения возбудимости барорецепторов дуги аорты, что повышает активность сосудодвигательного центра и симпатико-адреналовой системы, способствует усилению периферического сопротивления, увеличению частоты и силы сердечных сокращений. Это, в свою очередь, способствует повышению потребности миокарда в кислороде.

При незначительной гиповолемии МОК может поддерживаться до определенных пределов на нормальном уровне вследствие компенсаторного увеличения ЧСС. Уменьшение МОК наблюдается у больных с выраженной гиповолемией, сердечной недостаточностью, вызванной острым инфарктом миокарда или нарушением сердечного ритма, при геморрагическом шоке.

Гипоксия при острой кровопотере носит смешанный характер, включая наряду с циркуляторным гемический (вследствие потери организмом эритроцитов и гемоглобина) и, в определенной мере, респираторный (в связи со снижением легочной перфузии) компоненты.

Как отмечено ранее, при нарушении микроциркуляции, вызванной гиповолемией, в тканях нарушается энергообмен, происходит накопление недоокисленных продуктов, развивается ацидоз, что является причиной токсемии и ведет к нарушению деятельности всех внутренних органов (рис. 2).



Рис. 2. Патогенез острой кровопотери

В системе дыхания происходят процессы, вначале носящие приспособительный характер. Гипервентиляция, направленная на увеличение присасывающего действия грудной клетки (увеличение венозного возврата), в последующем приводит к респираторному алкалозу. Легочный капиллярный фильтр забивается агрегатами, вместе с которыми поступают агрессивные метаболиты, что приводит к так называемому синдрому «шокового легкого», основными механизмами развития которого являются интерстициальный отек, выраженный альвеолярный шунт, нарушение альвеоло-капиллярной диффузии, снижение растяжимости легких.

Нарушается транспортная функция крови, страдает система свертывания и фибринолиза (развивается ДВС-синдром), нарушается функция макрофагально-фагоцитарной системы.

Вследствие нарушений органного кровотока страдает функция печени и почек. Недостаточность ЦНС наступает в последнюю очередь, чему способствует централизация кровообращения. Уменьшение тканевого кровотока ведет и к нарушению метаболизма, который из-за недостатка кислорода становится анаэробным, в 19 раз менее эффективным, чем аэробный. Возникает метаболический ацидоз, происходит угнетение функции миокарда, нарастает гиповолемия, ухудшается микроциркуляция, перфузия капилляров, увеличивается проницаемость сосудов.

Патогенные факторы кровопотери (гиповолемия, гипоксия и др.) являются стимулятором включения **защитно-приспособительных реакций**. Общие защитно-приспособительные реакции при кровопотере включают активацию функции коры больших полушарий головного мозга, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпато-адреналовой систем, обмена веществ.

Системные компенсаторные реакции при острой кровопотере:

- дыхательные – повышение альвеолярной вентиляции, увеличение глубины дыхания, усиление частоты дыхания;
- гемодинамические реакции – спазм периферических сосудов, тахикардия, увеличение сердечного выброса;
- централизация кровообращения;

- активация ренин-ангиотензиновой системы и восстановление ОЦК;
- гемические реакции – усиление эритропоэза и лейкопоэза, возрастание гемокоагуляционного потенциала;
- метаболические реакции – гиперлипемия, гипергликемия, восстановление белков плазмы крови;
- усиление тканевого дыхания – повышение образования высокоэнергетических фосфатов.

В первые минуты после кровопотери развивается **рефлекторная (гемодинамическая) фаза** компенсации. В реализации механизмов, обеспечивающих нормализацию артериального давления и восполнение объема крови участвуют нервная система (рефлексы с рецепторных зон дуги аорты, каротидного синуса – рис. 3, 4), симпатический отдел вегетативной нервной системы, эндокринная система (катехоламины, глюко- и минералокортикоиды, антидиуретический гормон), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (рис. 5).

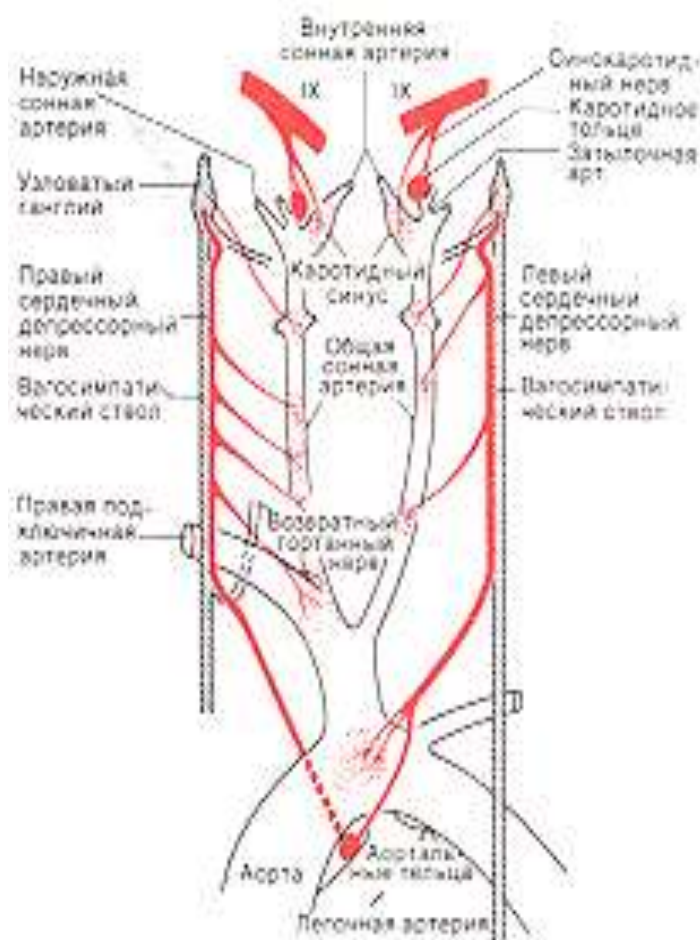


Рис. 3. Расположение баро- и хеморецепторов в аорте и сонной артерии

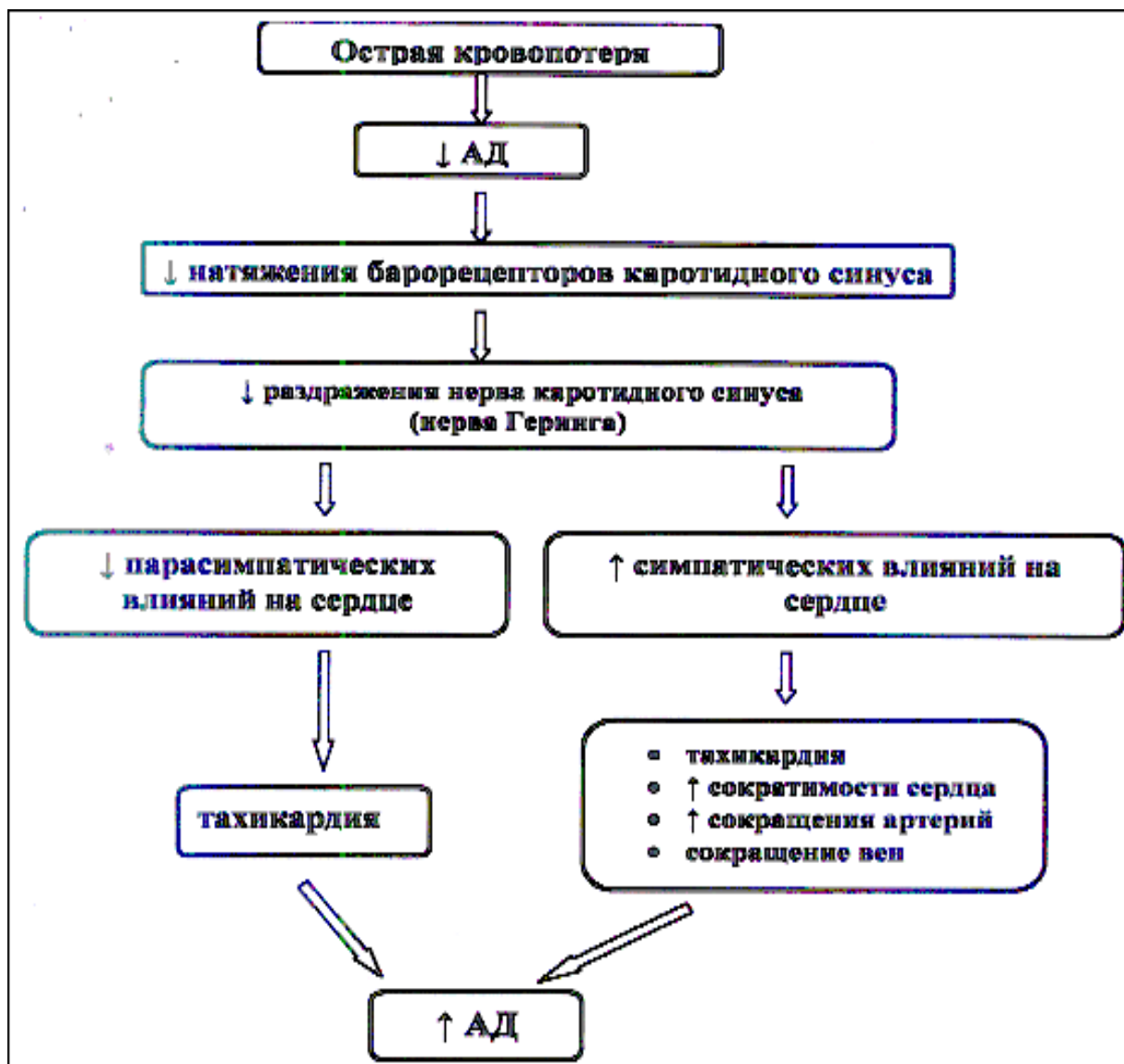


Рис. 4. Роль барорецепторов в ответе сердечно-сосудистой системы на кровопотерю

При этом происходит включение гемодинамических реакций (спазм периферических сосудов, тахикардия, увеличение сердечного выброса, выброс крови из депо, централизация кровообращения), вследствие чего кровоток в жизненно важных органах (головном и спинном мозге) сохраняется. Выброс крови из депо может нивелировать до 10-15% ОЦК.

Происходит повышение альвеолярной вентиляции, увеличение глубины и частоты дыхания.

Также в эту стадию активируется система свертывания крови, что способствует остановке кровотечения. В первые часы после острой кровопотери развивается простая гиповолемия.

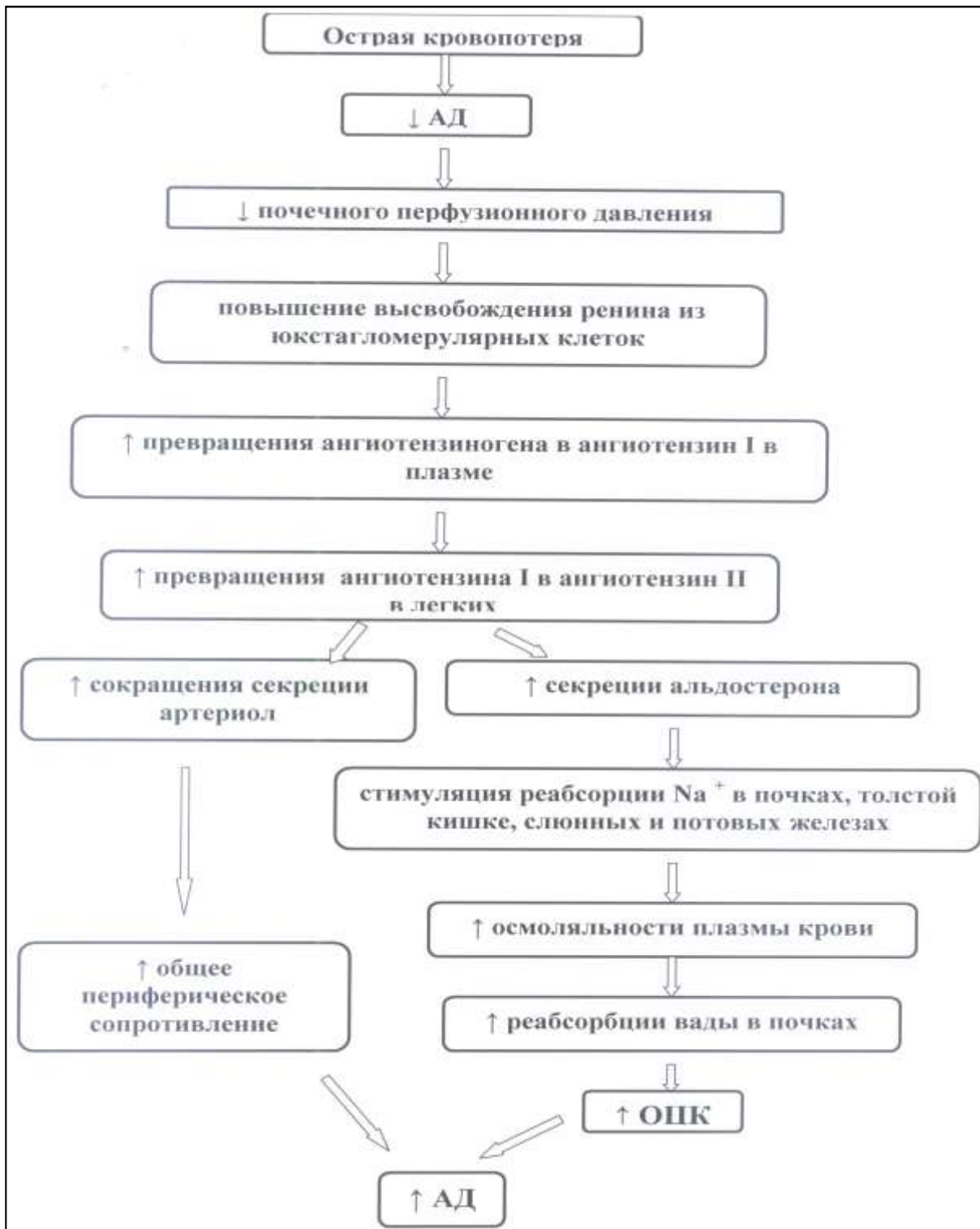


Рис. 5. Механизм действия системы ренин-альдостерон-ангиотензин

В дальнейшем восстановление объема крови происходит за счет поступления в сосудистое русло тканевой жидкости вследствие уменьшения фильтрационного и увеличения реабсорбционного давления в артериальном и венозном концах капилляра и уменьшения диуреза (**гидремическая фаза, гемодилюция**) согласно схематическому отображению гипотезы Старлинга (рис. б), что особенно выражено на 2-й день после кровопотери и связано с повышением выделения альдостерона и вазопрессина.

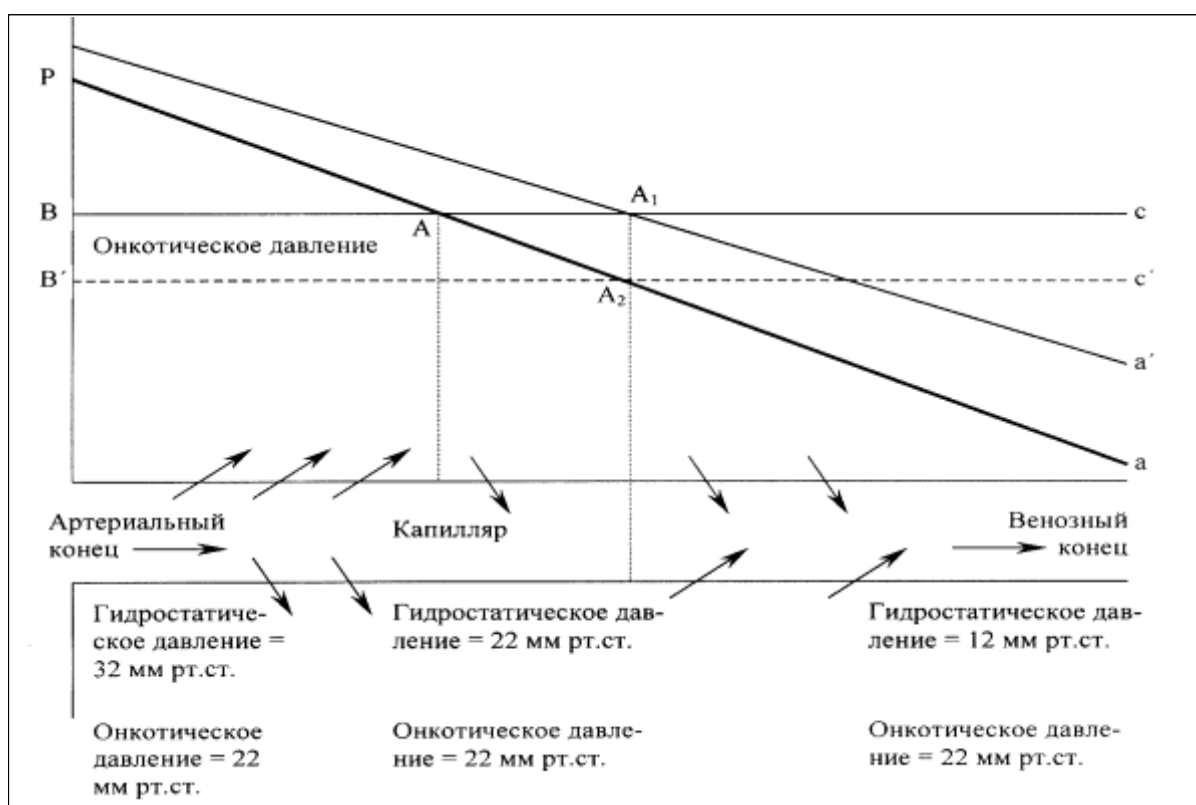


Рис. 6. Схематическая характеристика транкапиллярного обмена по Старлингу (1896 г.)

В ответ на повышение осмотического давления крови, вызванное действием альдостерона повышается выброс из гипофиза вазопрессина (антидиуретического гормона – АДГ, который, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах, благодаря чему ОЦК корригируется.

Восполнению жидкости в кровеносном русле способствует восстановление уровня белков плазмы (за счет мобилизации лимфы, усиления протеосинтеза в печени). При потере 1 л крови за 8 ч может компенсироваться более половины объема потерянной

ной плазмы, а за 72 ч – 100%. Как следствие, простая гиповолемия сменяется олигоцитемической гиповолемией, а на 3-4-е сутки – олигоцитемической нормоволемией.

Несмотря на снижение количества эритроцитов, уменьшение кислородной емкости крови не является критичным для транспорта кислорода, который может поддерживаться на оптимальном уровне при наличии не менее 50 г/л гемоглобина.

Спустя 4-6 суток после кровотечения (**костномозговая фаза**) увеличивается поступление в кровь эритроцитов и молодых форм (оксифильных нормоцитов, ретикулоцитов) – ретикулоцитарный криз. Средний срок, необходимый для превращения эритробласта в ретикулоцит, составляет примерно 5 суток. Нормальный костный мозг после стимуляции высокими дозами эритропоэтина в ответ на гипоксию способен увеличить продукцию эритроцитов в течение 1-2 недель в 3-5 раз. Полное восстановление ОЦК может завершиться самостоятельно через несколько дней, полное восстановление эритроцитов, гемоглобина и белкового состава плазмы наступает только через 2-3 недели после кровотечения.

В костно-мозговую стадию в мазке крови отмечаются макроцитоз, полихроматофилия, гипохромия, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз (рис. 7). Иногда отмечают появление в крови ядросодержащих эритроцитов – оксифильных нормоцитов.

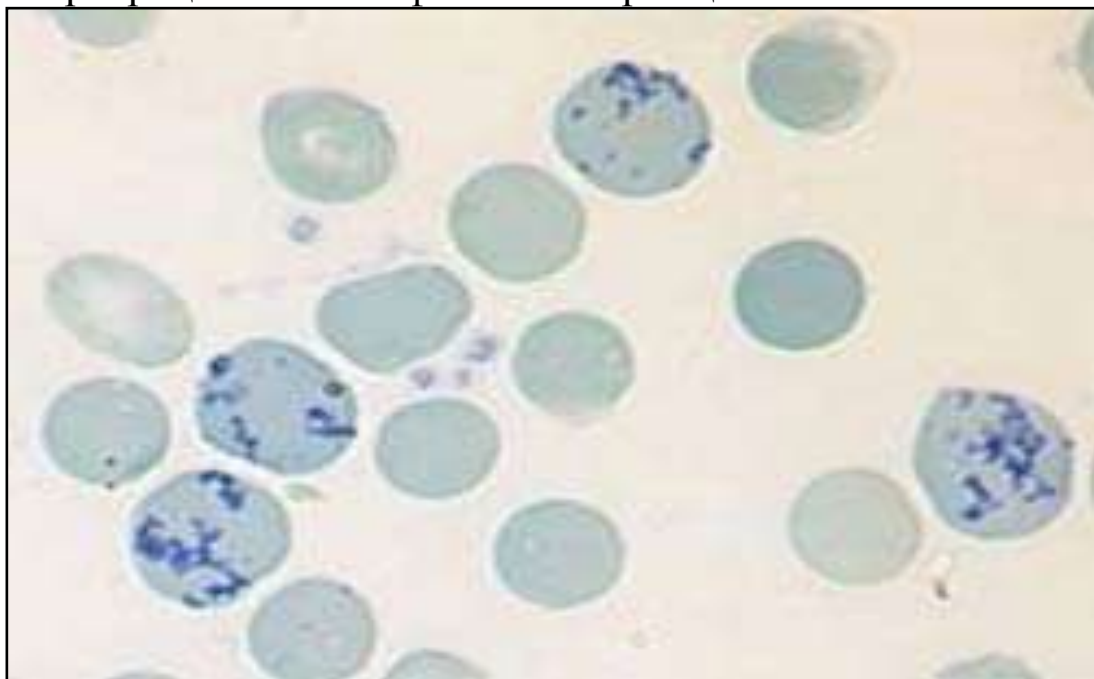


Рис. 7. Ретикулоциты в периферической крови
Суправитальная окраска бриллиантовым крезильным синим

Полихроматофилия и ретикулоцитоз указывают на усиление регенераторной деятельности костного мозга, которая протекает по обычному, свойственному нормальному костному мозгу эритробластическому (нормобластическому) типу кроветворения, когда родоначальником эритроцита является эритробласт.

Динамика активации эритропоэза, изменения количества эритроцитов в единице объема крови, объема плазмы, интенсивности физиологического гемолиза, запасного фонда железа отражены на рис. 8.

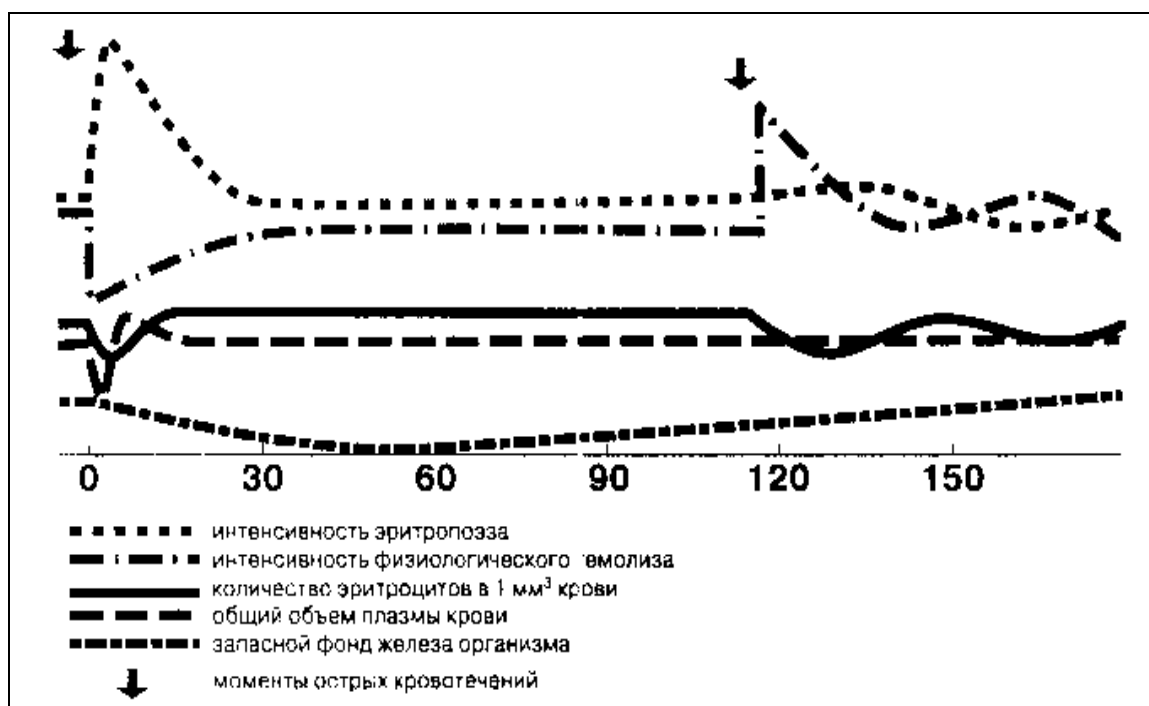


Рис. 8. Динамика некоторых гематологических и биохимических параметров в различные сроки после острого кровотечения (по Фокину, 1978)

Факторы, влияющие на исход острой кровопотери

Исход кровопотери может быть благоприятным, с восстановлением ОЦК, гемодинамических показателей, кислородного обеспечения и нормализацией функций организма и неблагоприятным, когда компенсаторные реакции не могут удовлетворить потребность организма в кислороде, вследствие чего наступает декомпенсация и смерть от кислородного голодания.

Последствия кровопотери зависят от объема потерянной крови, скорости потери крови и реактивности организма. Потеря относительно небольших количеств крови опасна прежде всего гемодинамическими нарушениями (снижением артериального давления и сердечного выброса), в связи с чем потеря плазмы до определенных пределов более опасна, чем потеря эритроцитов. Смертельной является потеря 30 % плазмы крови, в то время как потеря 50 % гемоглобина большой опасности еще не представляет. Острые кровопотери более 30 % ОЦК рассматриваются как угрожающие жизни в связи с возможностью развития геморрагического шока.

Объективные критерии оценки степени тяжести кровопотери представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели степени тяжести кровопотери (по Репиной и соавт., 1986 с изменениями)

Степень тяжести	Объем кровопотери (мл)	Отн. плотность крови (у.е.)	[Pt] (г/л)	Hct (%)	АД _{сисст.} (мм рт.ст.)	Пульс (уд./мин)	Состояние ЦНС
Легкая (10-20%)	350-750	1054-1057	65-62	48-40	N	N	легкое возбуждение
Средняя (20-30%)	750-1500	1049-1053	61-54	36-32	<100	100-120	возбуждение
Тяжелая (30-40%)	1500-2000	1044-1049	53-45	30-23	<80	120-140	заторможенность
Крайне тяжелая (>40%)	> 2000	< 1044	< 45	< 23	<60	>140 нитевидный	прекома

Кровопотеря легкой степени тяжести (350-700 мл или 10-20% для человека массой тела 70 кг) характеризуется способностью организма самостоятельно компенсировать нарушения, вызванные снижением ОЦК и эритроцитов, происходит компенсация за счет повышения тонуса венозных сосудов, рецепторы которых наиболее чувствительны к гиповолемии. При этом не про-

исходит существенного изменения артериального тонуса, частоты сердечных сокращений, не нарушается перфузия тканей. АД и пульс остаются в пределах нормы, со стороны ЦНС отмечается легкое возбуждение.

Средняя степень тяжести кровопотери соответствует 20-30 % ОЦК или 700-1500 мл потери крови). Компенсация потери ОЦК осуществляется за счет гиперпродукции катехоламинов. В клинической картине преобладают симптомы, свидетельствующие об изменении сердечно-сосудистой деятельности, функционального характера: бледность кожных покровов, запускание подкожных вен на руках, умеренная тахикардия до 100-120 уд/мин, умеренная олигурия и венозная гипотензия. Артериальная гипотензия отсутствует или слабо выражена. Со стороны ЦНС отмечается возбуждение.

Тяжелая степень кровопотери развивается при кровопотере, соответствующей в среднем 30-40% ОЦК или 1500-2000 мл. Происходит снижение АД, так как высокое периферическое сопротивление за счет спазма сосудов не компенсирует малый сердечный выброс. Нарушается кровоснабжение мозга, сердца, печени, почек, легких, кишечника, и, как следствие этого, развиваются тканевая гипоксия и смешанная форма ацидоза, требующая коррекции. В клинической картине, кроме падения систолического АД ниже 80 мм рт.ст. и уменьшения пульсового давления имеют место выраженная тахикардия (120-140 уд/мин), одышка, акроцианоз на фоне бледности кожных покровов, холодный пот, беспокойство, олигурия, глухость сердечных тонов, снижение ЦВД. Со стороны ЦНС – заторможенность.

Крайне тяжелая степень кровопотери развивается при кровопотере более 40% ОЦК (40-60%, что превышает 2000 мл). Ее развитие определяется дальнейшим нарушением микроциркуляции: капилляростазом, потерей плазмы, агрегацией форменных элементов крови, крайним ухудшением перфузии органов, нарастанием метаболического ацидоза. Систолическое АД падает ниже 60 мм рт.ст. Пульс – более 140 уд/мин. Усиливаются расстройства внешнего дыхания, отмечаются крайняя бледность или мраморность кожных покровов, холодный пот, резкое похолодание конечностей, анурия, потеря сознания, прекоматозное состояние.

Степень и время действия компенсаторных механизмов, выраженность патофизиологических последствий массивной кровопотери зависят от скорости кровопотери. Медленно развивающаяся гиповолемия, даже значительная, не вызывает катастрофических нарушений гемодинамики, хотя представляет собой потенциальную опасность наступления необратимого состояния.

Наиболее чувствительны к кровопотере новорожденные и грудные дети. У новорожденного ОЦК равен 350-400 мл. Потеря 90 мл крови соответствует потере около 25 % общего ее объема. Также к кровопотере чувствительны ослабленные люди, с хроническими заболеваниями, старики со сниженной резистентностью организма. Женщины более устойчивы к кровопотере, что связано с адаптацией их организма к циклическим месячным потерям 80-100 мл крови.

Геморрагический шок

Термином «геморрагический шок» обозначается состояние, связанное с острым и массивным кровотечением, выражающееся в резком снижении ОЦК, сердечного выброса и тканевой перфузии вследствие декомпенсации защитных механизмов.

К развитию шока обычно приводят геморрагии, превышающие 1000 мл, т. е. потеря более 20-30% ОЦК (или 15 мл крови на 1 кг массы тела). При такой кровопотере происходит столь выраженная симпато-адреналовая реакция, что это ведет к централизации кровообращения и лежит в основе развития геморрагического шока. Именно потеря этого критического объема в большинстве случаев запускает порочные круги, приводящих к самопрогрессированию патологического процесса и переходу компенсированной стадии шока в декомпенсированную.

Патогенез. Какая бы причина ни привела к массивному кровотечению, в патогенезе геморрагического шока ведущим звеном является диспропорция между уменьшенным ОЦК и емкостью сосудистого русла, что сначала проявляется нарушением макроциркуляции, т.е. системного кровообращения, затем появляются микроциркуляторные расстройства и, как следствие их, развивается прогрессирующая дезорганизация метаболизма.

Для поддержания гемодинамики жизненно важных органов (в первую очередь мозга и сердца) включаются мощные компен-

саторные механизмы: повышается тонус симпатической нервной системы, увеличивается выброс катехоламинов, альдостерона, АКТГ, глюкокортикоидов, антидиуретического гормона, активизируется ренин-ангиотензиновая система. За счет этих механизмов происходит учащение сердечного ритма, задержка выделения жидкости и привлечение ее в кровеносное русло из тканей, спазм периферических сосудов, раскрытие артериовенозных шунтов. Эти приспособительные механизмы, приводящие к централизации кровообращения, временно поддерживают минутный объем сердца и артериальное давление. При этом кровообращение на уровне, близком к нормальному, поддерживается только в головном мозге и сердце.

Однако централизация кровообращения не может обеспечить длительную жизнедеятельность организма, ибо осуществляется за счет нарушения периферического кровотока. Резкое уменьшение кровотока в микроциркуляторном русле приводит к накоплению в крови углекислоты и продуктов анаэробного обмена – развивается метаболический ацидоз, способствующий агрегации эритроцитов. В результате возрастает вязкость крови, что еще больше затрудняет кровоток.

Истощение компенсаторных механизмов приводит к углублению микроциркуляторных расстройств за счет выхода жидкой части крови в интерстициальное пространство, сгущения крови, резкого замедления кровотока с развитием сладж-синдрома, способствует развитию глубокой гипоксии тканей, метаболических нарушений и ацидоза, что нарушает работу «натриевого насоса», приводит к повышению внутриклеточного осмотического давления, гипергидратации клеток и их повреждению. Снижение перфузии тканей, накопление вазоактивных метаболитов способствуют стазу крови в системе микроциркуляции, активации процессов свертывания крови, образованию тромбов.

При тяжелом шоке перевозбуждение симпато-адреналовой системы (из-за ишемии ЦНС) может привести к истощению периферических медиаторов (адреналина и норадреналина). Вследствие метаболического ацидоза снижается чувствительность адренорецепторов к катехоламинам. В результате интенсивность симпатических влияний на сердце и сосуды уменьшается, что способствует расширению артериол и снижению ЧСС.

По мере развития шока наступают изменения периферического кровообращения и микроциркуляции – рефлекторное сокращение прекапиллярных сфинктеров сменяется их расслаблением под действием метаболических факторов, которые накапливаются в тканях при ишемии (ионов водорода, калия, лактата и др.) расширение большинства периферических сосудов сопровождается устранением централизации кровообращения, уменьшением общего периферического сопротивления и дальнейшим падением АД, увеличением объема сосудистого русла. Уменьшение тонуса емкостных сосудов приводит к накоплению крови в венах, в результате венозный возврат снижается еще больше. Происходит депонирование крови, приводящее к дальнейшему уменьшению ОЦК. Резкий дефицит ОЦК нарушает кровоснабжение жизненно важных органов. Снижается коронарный кровоток, развивается сердечная недостаточность.

Функция миокарда нарушается при шоке как в результате недостаточного коронарного кровотока, что обусловлено пониженным давлением, так и вследствие тахикардии и ацидоза. Кроме того, по-видимому, на миокард оказывают повреждающее действие токсичные вещества, выделяющиеся из ишемизированных или некротических тканей.

Резкое уменьшение почечного кровотока может привести к почечной недостаточности.

При необратимом шоке патологические изменения уже не могут быть компенсированы терапевтическими воздействиями. В результате наступает смерть от острой циркуляторной гипоксии тканей, прежде всего головного мозга.

В зависимости от объема кровопотери выделяют 3 степени тяжести геморрагического шока, соответствующих патофизиологическим изменениям в органах и тканях:

I-я степень – компенсированный обратимый шок (соответствует кровопотере средней степени тяжести или 20-30 % ОЦК);

II-я степень – декомпенсированный (субкомпенсированный) обратимый шок – соответствует кровопотере тяжелой степени тяжести или 30-40 % ОЦК;

III-я степень – декомпенсированный (необратимый) геморрагический шок – отмечается при кровопотере более 40 % ОЦК и более, соответствующей крайне тяжелой степени кровопотери.

Об адекватности гемодинамики необходимо судить на основании анализа комплекса довольно простых симптомов и показателей: 1) цвета и температуры кожных покровов, особенно конечностей; 2) пульса; 3) АД; 4) «шокового» индекса; 5) почасового диуреза; 6) центрального венозного давления (ЦВД); 7) показателей гематокрита; 8) КОС крови.

По *цвету и температуре кожных покровов* можно судить о периферическом кровотоке. Теплая и розовая кожа, розовый цвет ногтевого ложа даже при сниженных цифрах АД свидетельствуют о хорошем периферическом кровотоке. Холодная бледная кожа при нормальных и даже несколько повышенных цифрах АД свидетельствует о централизации кровообращения и нарушении периферического кровотока. Мраморность кожных покровов и акроцианоз указывают на глубокое нарушение периферического кровообращения, парез сосудов, приближающуюся необратимость такого состояния.

Простым и довольно информативным показателем степени гиповолемии при геморрагическом шоке является «шоковый» индекс – отношение частоты пульса в минуту к величине систолического артериального давления. У здоровых людей этот индекс составляет 0,5; при снижении ОЦК на 20-30% он увеличивается до 1,0; при потере 30-50% ОЦК – равен 1,5. При «шоковом» индексе, равном 1,0 состояние внушает серьезное опасение, а при повышении его до 1,5 жизнь больного находится под угрозой.

Почасовой диурез служит важным показателем, характеризующим органный кровоток. Снижение диуреза до 30 мл/ч указывает на недостаточность периферического кровообращения, ниже 15 мл/ч – приближение необратимости декомпенсированного шока.

Важным критерием, позволяющим судить о степени гиповолемии, служит ЦВД, которое является практически давлением крови в правом предсердии. В норме ЦВД составляет 50 – 120 мм вод. ст. Низкое ЦВД чаще свидетельствует о несоответствии ОЦК объему сосудистого русла и уменьшению ударного объема сердца. Причиной низкого ЦВД может быть депонирование крови. Уровень ЦВД ниже 50 мм вод. ст. свидетельствует о выраженной гиповолемии, требующей немедленного восполнения ОЦК.

Гематокритный показатель в сочетании с вышеуказанными данными является хорошим тестом, свидетельствующим об адекватности или неадекватности кровообращения организма. Снижение гематокритного числа ниже 30% (0,30) является угрожающим симптомом, ниже 25% (0,25) характеризует тяжелую степень кровопотери. Повышение гематокритного показателя при III степени тяжести шока указывает на необратимость его течения.

Определение нарушений КОС. Для геморрагического шока характерен метаболический ацидоз, который может сочетаться с дыхательным.

Принципы патогенетической терапии кровопотери:

Терапия кровопотери включает мероприятия, направленные на:

1. Восстановление ОЦК и кислородтранспортной функции крови.
2. Нормализацию микроциркуляции.
3. Коррекцию нарушений водного, белкового, ионного баланса и кислотно-основного состояния.

Главным мероприятием терапии кровопотери является восстановление ОЦК и кислородтранспортной функции крови. В зависимости от степени тяжести кровопотери используют различные плазмозаменители, которые по физико-химическим свойствам близки к показателям плазмы, не вызывают сенсibilизации организма, не обладают токсическими или пирогенными свойствами. С целью компенсации кровопотери используют гемодинамические (коллоидные) плазмозаменители (полиглюкин, реополиглюкин, стабизол, плазмотонин), солевые кристаллоидные растворы (раствор Рингера-Локка, ацесоль), а также цельную кровь и компоненты крови (эритроцитарная масса – ЭМ, свежемороженая плазма – СЗП) и кровезаменители с функцией переноса кислорода (перфторан). Принципы возмещения кровопотери изложены в таблице 3.

Плазмозаменители гемодинамического, или противошокового, действия имеют молекулярную массу 30 000 – 70 000, осмотическое давление в пределах 400 – 600 мм вод. ст., их продол-

жительность циркуляции в кровеносном русле составляет от 1-х до 3-х суток, обладают способностью стойко поддерживать коллоидно-осмотическое давление.

Таблица 3. Принципы инфузионной терапии в зависимости от величины кровопотери (по И. Я. Макшанову, 2002 в модификации)

Степень тяжести кровопотери	Характер и объем трансфузионных сред
Легкая (10–20%)	Удвоенный объем плазмозаменителей (≈ 1000 мл)*, кристаллоиды
Средняя (20 – 30%)	1/3 восполняется ЭМ (300 мл), остальная часть (2/3 ≈ 700 мл) потерянной крови удвоенным объемом (1400 мл) плазмозаменителей, включая коллоиды (1 л кристаллоиды +0,5 л коллоиды)
Тяжелая (30-40%)	1/2 восполняется ЭМ (750 мл), 1/2 утроенным объемом (2100-2200 мл) плазмозаменителей, причем не менее 30 % коллоидных препаратов (1 л коллоиды+2л кристаллоидов + 150 мл СЗП)
Крайне тяжелая (>40%)	ЭМ (1,3-1,5 л) – до достижения Нв 70 г/л, эритроцитов – до $2,5 \times 10^{12}$ /л + 0,3 л СЗП; плазмозаменители (коллоиды 1 л + кристаллоиды 3,5 л) – до подъема систолического АД до 90 мм рт.ст., ЦВД – до 40-50 мм вод. ст.

Примечание: * – организм здорового взрослого человека не требует возмещения данной кровопотери; ЭМ – эритроцитарная масса; СЗП – свежезамороженная плазма

Кровь, ее компоненты и основные препараты

Кровь цельная (консервированная) готовится из крови доноров. БелНИИПК разработан способ стабилизации крови путем удаления из нее ионов кальция на специальных фильтрах (сорбентная кровь).

Цельная кровь при температуре 4–8° С может храниться 30 суток. Целесообразна трансфузия свежей консервированной крови, поскольку она имеет большую биологическую ценность. Применяется при тяжелых кровопотерях, травматическом шоке и др. Чаще для восполнения потерянной крови применяются препараты крови и кровезаменители.

Среди компонентов крови при кровопотере широко применяется эритроцитарная масса и свежемороженая плазма.

Эритроцитарная масса состоит из эритроцитов (70-80 %), плазмы (20-30 %) и примеси тромбоцитов и лейкоцитов ($Hct = 0,65-0,80$). Ее получают путем отстаивания или центрифугирования цельной крови. Срок хранения при температуре 4-6 °С 21 день. ЭМ используют с целью повышения концентрации гемоглобина в крови при различных анемиях, когда уровень последнего составляет 80 г/л и ниже.

Нативная (жидкая) плазма готовится из консервированной крови после ее отстаивания или центрифугирования. Содержит групповые изоагглютинины, в связи с чем должна переливаться лицам той же группы. Нативная плазма хранится до 3-х суток при $t 2 - 6$ °С. Показана при плазмопотерях (ожоговый шок, травматический и др.).

Свежемороженая плазма является наиболее эффективным препаратом, т. к. в ней сохраняются все стабильные и лабильные белковые факторы свертывания крови. Срок хранения 30-90 дней. Перед применением ее оттаивают на водяной бане при температуре 37 - 38 °С.

Сухая плазма готовится посредством высушивания нативной плазмы в вакууме из замороженного состояния. Представляет собой пористую, легкорастворимую массу соломенно-желтого цвета. Перед употреблением растворяется дистиллированной водой или изотоническим раствором хлористого натрия. Подлежит использованию в день растворения.

Иногда применяется **гипериммунная плазма** направленного действия (антистафилококковая и др.). Готовится из крови доноров, прошедших соответствующую иммунизацию, содержит антитела определенной специфичности.

Антигемофильная плазма готовится из свежеработанной крови. Хранится при $t 20-40$ °С. Используется непосредственно после размораживания в качестве гемостатического средства.

Сывороточный альбумин готовится из плазмы донорской крови при ее фракционировании. Выпускается стерильно во флаконах в виде вязкой жидкости янтарного цвета. Сухой альбумин представляет собой пористую гигроскопическую массу.

Применяется при травматическом и операционном шоке, ожогах, гипопроотеинемиях и др.

Гамма-глобулин приготавливается из сыворотки донорской или абортной крови и экстракта плаценты. Содержит иммунные антитела против различных инфекций. Применяется для профилактики и лечения инфекционных заболеваний различной этиологии.

Иммуноглобулин антирезус вводится резус-отрицательным женщинам, родившим резус-положительного ребенка. Применяется для профилактики сенсибилизации к резус-фактору.

Фибриноген – пористый, гигроскопический порошок. Приготавливается из плазмы, содержит в одной дозе 1-1,5 г фибриногена. Применяется при кровотечениях, обусловленных недостаточным количеством или полным отсутствием фибриногена в крови.

Сухой тромбин является активированным протромбином плазмы крови. Используется местно в качестве кровоостанавливающего средства.

Гемостатическая губка приготавливается из плазмы крови с добавлением солей кальция. Применяется местно при остановке диффузных кровотечений.

Биологический асептический тампон приготавливается из донорской крови с добавлением желатины, прокоагулянтных и противомикробных средств. Обладает гемостатическим и противомикробным действием.

Фибриновые пленки приготавливаются из плазмы и представляют собой тонкие эластичные пластины размером 10 x 10 см. Хранятся в запаянных пробирках в виде рулонов. Применяются в основном для лечения поверхностных скарифицированных ран и ожогов.

Плазмозаменители естественного происхождения

Гидролизаты – препараты, которые получают путем гидролиза до аминокислот белков крови человека или животных, а также белков другого происхождения (казеин) – аминокровин, аминокретид, гидролизин Л-103 и гидролизат казеина. Гидролизаты предназначены для парентерального питания при гипопроотеинемиях различного происхождения.

Желатиноль (м. м. 34000-40000) – 3% раствор модифицированной желатины, представляет собой денатурированный белок, выделенный из коллагена животных тканей. По способности поддерживать АД подобен плазме крови или 5% раствору альбумина. Обладает дезинтоксикационными свойствами.

Синтетические плазмозаменители

Наиболее полно этим требованиям удовлетворяют препараты декстрана – продукты жизнедеятельности микроорганизмов (полиглюкин, реополиглюкин), полученные путем кислотного гидролиза.

Полиглюкин – 6% раствор декстрана, полисахарид со средним молекулярной массой 70000-90000, синтезируется из сахарозы особыми бактериями *Leuconostoc mesenteroides*. Обладает тонизирующим влиянием на сердечно-сосудистую систему, улучшает реологические свойства крови, стойко поддерживает коллоидно-осмотическое давление крови, циркулирует в течение 3-7 суток.

Препарат высокоэффективен при травматическом шоке, кровопотере и др., применяется в качестве антитромботического средства, при различных воспалительных процессах, для лечения язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки, неспецифического язвенного колита и др.

Реополиглюкин (реомакродекс) – 10 % коллоидный раствор гидролизованного декстрана с молекулярной массой 30000 – 40000. Он оказывает во многом аналогичное полиглюкину гемодинамическое действие, покидает кровеносное русло на 3 сутки. Обладает абсорбционной активностью, что оказывает защитное действие на форменные элементы и сосудистый эндотелий. Благодаря меньшей молекулярной массе, реополиглюкин в большей степени, чем полиглюкин улучшает процессы микроциркуляции.

Поливинилпирролидон (ПВП) (30000) синтезируется из ацетилена и формальдегида. ПВП способствует удержанию жидкости в кровеносном русле, обладает выраженным дезинтоксикационным действием.

Из препаратов ПВП наиболее широкое применение получил гемодез (12600).

Стабизол и плазмотонин являются препаратами на основе оксиэтилкрахмала, обладают выраженным гемодинамическим действием, увеличивают ОЦК, повышают артериальное давление.

Солевые (кристаллоидные) растворы

Солевые (кристаллоидные) растворы, применяемые для восстановления ОЦК, должны по ионному составу приближаться к такому в крови.

Раствор Рингера-Локка хорошо сбалансирован по ионному составу (NaCl 8,0; CaCl₂ 0,2; KCl 0,2; NaHCO₃ 0,2; глюкозы 1,0 в 1 л воды).

Ацесоль (ацетата натрия 2,0; NaCl 5,0; KCl 1,0 в 1 л воды) препятствует сгущению крови и метаболическому ацидозу, улучшает микроциркуляцию, оказывает дезинтоксикационное действие.

Таблица 4. Солевые растворы и их состав (в 1 л воды)

Вид раствора	глюкоза	NaCl	KCl	CaCl ₂	NaHCO ₃	MgCl ₂	NaH ₂ PO ₄
Раствор Рингера	-	6,5	0,14	0,1-0,12	0,2	-	-
Раствор Рингера-Локка	1,0	8,0	0,2	0,2	0,2	-	-
Раствор Тиродэ	1,0	8,0	0,2	0,2	0,1	0,1	0,05

Перфторан — плазмозамещающее средство на основе перфторорганических соединений (ПФОС) с газотранспортной функцией. Газотранспортная функция обусловлена их высокой способностью растворять кислород, очень высокой скоростью растворения и отдачи кислорода и, по сравнению с эритроцитами, большой поверхностью газообмена (в 100 мл крови суммарная поверхность эритроцитов равна 70 кв.м., в 100 мл перфторана суммарная поверхность частиц – 847 кв.м.), что обуславливает значительное увеличение скорости диффузии кислорода. За счет субмикронного размера частиц эмульсии (средний размер – 0,07

мкм) обеспечивается хорошее снабжение кислородом ишемизированных участков ткани, а также участков с обедненной сосудистой сетью и зон значительной гипертрофии.

Перфторан обладает гемодинамическими, реологическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными, диуретическими и сорбционными свойствами. Предназначен для возмещения острой и хронической гиповолемии при травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии; для лечения нарушений микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, жировой эмболии); а также применяется при регионарной перфузии, лаваже легких, для промывания гнойных ран брюшной и других полостей; для противоишемической защиты донорских органов (предварительная подготовка донора и реципиента).

Интенсивное использование полностью фторированных органических соединений – перфторуглеродов – в биологии и медицине началось в 70-х годах прошлого столетия после основополагающих работ Кларка, Гейера, Голлана, Наито, Словитера, Якоямы. Эти соединения обладают целым рядом необычных свойств, среди которых наиболее привлекательны химическая инертность и способность растворять большие количества газов при нормальном барометрическом давлении – до 50 об. % кислорода, и до 190 об. % углекислого газа.

Создание трансфузионных сред, способных осуществлять транспорт кислорода и углекислого газа в большей степени, чем традиционные кровезаменители, крайне важно для многих разделов клинической медицины.

Интерес к искусственным газотранспортным эмульсиям связан не только с опасностью, недостатками и нехваткой донорской крови и ее компонентов, но и с ростом числа ситуаций, когда требуется большое количество донорской крови (транспортные и промышленные аварии, региональные военные конфликты, стихийные бедствия и т.п.), и имеет место дефицит времени для оказания первой медицинской помощи пострадавшим.

Кроме того, существуют и принципиальные преимущества искусственных кровезаменителей на основе эмульсии ПФОС перед донорской кровью:

- а) отсутствие проблем, связанных с групповой, подгрупповой несовместимостью и другими факторами;
- б) отсутствие иммунологического конфликта;
- в) снятие проблемы передачи вирусного гепатита, возбудителей СПИДа и других инфекций;
- г) длительное время циркуляции в кровеносном русле пациента с сохранением газотранспортной функции;
- д) отсутствие ухудшения газотранспортной функции при длительном хранении;
- е) возможность организации массового производства.

В СССР развитие этого направления стало возможным в связи с успешными исследованиями в области химии перфторуглеродов, проведенными академиком И.Л. Кнунянцем и его сотрудниками. Применение перфторуглеродов в биологических экспериментах началось по инициативе З.А. Чаплыгиной и д. м. н. Ф.Ф. Белоярцева. Белоярцев и сотрудники в 1975 г. выполнили первые в стране работы по длительной внелегочной оксигенации с помощью фторуглеродных оксигенаторов.

Лечение геморрагического шока должно начинаться как можно раньше, быть комплексным, проводиться с учетом причины, вызвавшей кровотечение.

Хроническая кровопотеря

Причинами хронической кровопотери могут быть заболевания внутренних органов (кровооточающая язва желудка, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальных вен прямой кишки; легочное, маточное и др.), гиповитаминозы, вазопатии, тромбоцитопатии и тромбоцитопении. Хроническая кровопотеря отмечается при потере незначительных количеств крови (25-50 мл) за длительный промежуток (1-2 мес.).

В периферической крови отмечается понижение содержания эритроцитов, уменьшение уровня гемоглобина, снижение цветового показателя ниже 0,6 (гипохромная анемия), вследствие чего эритроциты выглядят в виде колец. Наблюдается пойкилоцитоз и анизоцитоз с преобладанием микроцитоза. Причиной образова-

ния микроцитов является дополнительное митотическое деление предшественников эритроцитов при их созревании в красном костном мозге. Известно, что гемоглобин выступает как ингибитор деления нормоцитов, а его недостаточное образование способствует дополнительному делению предшественников эритроцитов. Количество ретикулоцитов снижается (гипорегенераторная анемия).

Лабораторные работы

Работа 1. Подсчет ретикулоцитов (ретикулоцитарный индекс) в мазках периферической крови.

Ретикулоциты – молодые незрелые формы эритроцитов. При обычных методах окраски в мазке выглядят полихроматофилами. При специальных методах окраски в ретикулоцитах обнаруживается нежная сеточка и зернистость синего цвета, представляющая остатки РНК-содержащих структур. Особенность окраски ретикулоцитов заключается в том, что они воспринимают краску только в момент, пока клетка, выведенная из кровеносного русла, еще жива. В это время и можно выявить зернисто-сетчатую субстанцию, окрасив ее. Такая окраска называется суправитальной.

Методика окрашивания. На край абсолютно чистого и обезжиренного предметного стекла наносится капля 1% спиртового раствора краски «бриллианткрезиловый синий» и шлифованным краем другого предметного стекла по обычным правилам превращается в мазок. Когда мазок из краски высох, делают укол иглой в мякоть пальца, наносят каплю, крови на стекло с мазком из краски и делают шлифованным краем другого чистого стекла мазок крови по слою высохшей краски. Стекло с двойным мазком сейчас же помещают на несколько минут во влажную камеру в чашке Петри, в которой находится смоченный водой кусочек фильтровальной бумаги). Затем дают мазку высохнуть на воздухе и в дальнейшем исследуют под иммерсией.

Количество ретикулоцитов обозначается в промилле – ‰ (т.е. на 1000 эритроцитов) или процентах %, может выражаться как общее число в 1 мм^3 крови. Используют ограничитель поля зрения. Подсчитывают в мазке крови под микроскопом подряд 1000 эритроцитов, отмечая, сколько среди них попало ретикулоцитов.

В периферической крови здоровых людей содержится 2-12‰ (0,2-1,2%) ретикулоцитов. При стимуляции эритропоэза ретикулоцитарный индекс может возрасти до 10% и более.

Работа 2. Изучение основных изменений и зарисовка морфологической картины крови после острой кровопотери.

Ситуационные задачи:

1

Больной С., 35 лет, поступил в хирургическую клинику по поводу непроникающего пулевого ранения грудной клетки.

Клинические данные: бледная кожа, артериальное давление 70/40 мм рт. ст., частый слабый пульс, учащенное поверхностное дыхание, массивное внутреннее кровотечение в связи с повреждением одной из ветвей легочной артерии.

Результаты общего *анализа крови*, полученные через 4 дня после проведенной операции, остановившей кровотечение: Нв – 71 г/л, эритроциты – 3×10^{12} /л, ретикулоциты – 12 %, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч.

Мазок крови: много полихроматофилов, 2 оксифильных нормоцита.

О чем свидетельствует картина мазка крови? Охарактеризовать данную патологию крови у больного по известным классификациям.

2

Больная Д., 42 года, поступила в гинекологическую клинику с жалобами на длительные (от 2 до 3 недель) и обильные циклические маточные кровотечения в течение последнего года. Клинические данные: бледная кожа, учащенный пульс, миома тела матки (доброкачественная опухоль).

Результаты общего анализа крови: Нв – 68 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 0,05 %, лейкоциты – 4×10^9 /л, СОЭ – 8 мм/ч.

Мазок крови: гипохромия эритроцитов, анизоцитоз (преобладают микроциты), пойкилоцитоз, единичные полихроматофилы. Содержание железа в сыворотке крови – 6 мкмоль/л. Какая патология системы крови у больной?

Тесты:

1. Как изменяется гематокритный показатель при олигоцитемической нормоволемии?

- a) увеличен
- b) уменьшен
- c) в пределах нормальных величин

2. Как изменяется гематокритный показатель при полицитемической нормоволемии?

- a) увеличен
- b) уменьшен
- c) в пределах нормальных величин

3. Гематокритный показатель при простой нормоволемии:

- a) увеличен
- b) уменьшен
- c) в пределах нормальных величин

4. Какая форма нормоволемии характеризуется увеличением вязкости крови, замедлением кровотока в микрососудах, склонностью к тромбообразованию?

- a) простая
- b) полицитемическая
- c) олигоцитемическая

5. При какой форме нормоволемии имеют место анемия и гипоксия?

- a) простой
- b) олигоцитемической
- c) полицитемической

6. Как изменяется гематокритный показатель при простой гиповолемии?

- a) увеличивается
- b) уменьшается
- c) остается в пределах нормальных величин

7. Как изменяется гематокритный показатель при олигоцитемической гиповолемии?

- a) увеличивается
- b) уменьшается
- c) остается в пределах нормы

8. Как изменяется гематокритный показатель при простой гиповолемии?

- a) увеличивается
- b) уменьшается
- c) остается в пределах нормы

9. Как изменяется гематокритный показатель при полицитемической гиповолемии?

- a) увеличивается
- b) уменьшается
- c) остается в пределах нормы

10. Как изменяется гематокритный показатель при олигоцитемической гиповолемии?

- a) увеличивается
- b) уменьшается
- c) остается в пределах нормы

11. Какое нарушение ОЦК характерно для дегидратации?

- a) олигоцитемическая гиповолемия
- b) полицитемическая гиповолемия
- c) олигоцитемическая нормоволемия

12. Какое нарушение ОЦК характерно для избыточного поступления воды?

- a) полицитемическая нормоволемия
- b) олигоцитемическая гиперволемиа
- c) полицитемическая гиповолемия

13. Какое нарушение ОЦК является следствием хронической гипоксии?

- a) олигоцитемическая гиперволемиа
- b) полицитемическая нормоволемия
- c) полицитемическая гиповолемия

14. Какое нарушение ОЦК является следствием угнетения эритропоэза?

- a) полицитемическая нормоволемия
- b) полицитемическая гиповолемия
- c) олигоцитемическая нормоволемия

15. Какое нарушение ОЦК является следствием массивного гемолиза эритроцитов?

- a) олигоцитемическая гиперволемия
- b) полицитемическая гиповолемия
- c) олигоцитемическая нормоволемия

16. Какое нарушение ОЦК является следствием массивного переливания донорской крови?

- a) простая гиперволемия
- b) олигоцитемическая гиперволемия
- c) олигоцитемическая нормоволемия

17. Простая гиповолемия наблюдается:

- a) при обезвоживании организма
- b) сразу после острой кровопотери
- c) при эритремии
- d) через несколько суток после кровопотери
- e) при введении большого количества плазмозаменителей

18. Полицитемическая гиповолемия наблюдается при:

- a) обезвоживании организма
- b) массивном гемолизе эритроцитов
- c) эритремии
- d) анемии
- e) кровопотере

19. Нормоволемия олигоцитемическая наблюдается при:

- a) обезвоживании
- b) тканевой гипоксии
- c) почечной недостаточности
- d) эритремии
- e) гемолизе эритроцитов

20. *Гиперволемиа полицитемическая наблюдается при:*

- a) эритремии
- b) обезвоживании
- c) анемии
- d) кровопотере

21. *При инфузии больших объемов изотонических растворов может развиваться:*

- a) гиперволемиа простая
- b) гиперволемиа полицитемическая
- c) гиперволемиа олигоцитемическая
- d) гиповолемиа полицитемическая
- e) гиповолемиа олигоцитемическая

22. *При каких состояниях наблюдается простая гиповолемиа?*

- a) через 30-40 мин после острой кровопотери
- b) через 24 часа после острой кровопотери средней тяжести
- c) гемолизе эритроцитов

23. *При каких состояниях наблюдается полицитемическая гиповолемиа?*

- a) обширных ожогах
- b) перегревании организма
- c) водной интоксикации
- d) болезни Вакеза (эритремия)

24. *В каких случаях возникает простая гиперволемиа?*

- a) при переливании большого количества крови
- b) у больных с заболеваниями почек
- c) у больных эритремией
- d) при в/в введении физиологического раствора

25. *К олигоцитемической нормоволемии приводит:*

- a) введение большого количества плазмозаменителей
- b) незначительный гемолиз эритроцитов
- c) массивный гемолиз эритроцитов

26. В гидремическую стадию острой кровопотери развиваются:

- a) простая гиповолемия
- b) олигоцитемическая гиповолемия
- c) олигоцитемическая нормоволемия
- d) простая гиперволемия

27. В рефлекторную стадию острой кровопотери развивается:

- a) простая гиповолемия
- b) олигоцитемическая гиповолемия
- c) олигоцитемическая нормоволемия
- d) простая гиперволемия

28. Причинами полицитемической нормоволемии являются:

- a) проживание в горах
- b) дегидратация организма
- c) снижение продукции эритропоэтина

29. Причинами простой гиперволемии являются:

- a) введение плазмозаменителей
- b) переливание цельной крови
- c) переливание эритроцитарной массы
- d) снижение выделительной функции почек

30. Причинами полицитемической гиперволемии являются:

- a) переливание крови
- b) переливание эритроцитарной массы
- c) эритремия
- d) переливание полиглюкина

31. Причинами олигоцитемической гиперволемии являются:

- a) переливание эритроцитарной массы
- b) снижение выделительной функции почек
- c) переливание крови
- d) избыток АДГ (вазопрессина)

32. Какая стадия острой кровопотери ведет к простой гиповолемии?

- a) рефлекторная

- b) гидремическая
- c) костномозговая

33. К простой гиповолемии может привести:

- a) недостаток эритропоэтина
- b) кровопотеря
- c) болезнь Вакеза

34. К полицитемической гиповолемии может привести:

- a) эритремия
- b) недостаток вазопресина
- c) переливание эритроцитарной массы

35. К олигоцитемической гиповолемии может привести:

- a) диарея
- b) аплазия костного мозга
- c) в/в введение изотонического раствора NaCl

36. К олигоцитемической гиповолемии может привести:

- a) полиурия
- b) проживание в горах
- c) недостаточная продукция эритропоэтина

37. Какое нарушение ОЦК отмечается в первые часы после острой кровопотери?

- a) полицитемическая гиповолемия
- b) простая гиповолемия
- c) олигоцитемическая гиповолемия

38. Какое нарушение ОЦК отмечается на вторые сутки после острой кровопотери?

- a) полицитемическая гиповолемия
- b) олигоцитемическая (нормо-) гиповолемия
- c) олигоцитемическая гиперволемиа

39. Рефлекторная стадия компенсации кровопотери обусловлена:

- a) возбуждением барорецепторов рефлексогенных зон
- b) активацией симпатoadреналовой системы

- с) снижением ударного объема
- с) снижением общего периферического сопротивления

40. Восстановление ОЦК при кровопотере обусловлено:

- а) спазмом периферических сосудов
- б) активацией свертывающей системы крови
- с) уменьшением диуреза
- д) перераспределением воды между секторами

41. Восстановление АД при кровопотере в рефлекторную фазу компенсации обусловлено:

- а) выбросом крови из депо
- б) увеличением симпатических влияний на сердце
- с) возбуждением барорецепторов рефлексогенных зон
- д) активацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы

42. Восстановление АД при кровопотере в гидремическую фазу компенсации обусловлено:

- а) активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- б) увеличением выброса АДГ
- с) поступлением воды из интерстициального сектора в сосуды
- д) централизацией кровообращения

43. Главными звеньями патогенеза при кровопотере легкой и средней степени тяжести являются:

- а) обезвоживание клеток
- б) нарушение микроциркуляции
- с) нарушение транспорта кислорода гемоглобином

44. В рефлекторную стадию компенсации острой кровопотери отмечаются следующие реакции:

- а) гипервентиляция
- б) брадикардия
- с) выход молодых эритроцитов в кровь
- д) тахикардия

45. В рефлекторную стадию компенсации острой кровопотери отмечаются следующие реакции:

- а) увеличение общего периферического сопротивления
- б) увеличение продукции ангиотензина
- с) повышение образования белка

46. В какие сроки после острой кровопотери развивается ретикулоцитоз?

- a) через 5-6 часов
- b) через 4-5 суток
- c) через 24-48 часов
- d) сразу после кровопотери

47. Приспособительные реакции в ближайшие часы после острой кровопотери:

- a) уменьшение венозного возврата крови
- b) централизация кровообращения
- c) тканевая гипоперфузия
- d) гипервентиляция

48. Факторы, приводящие к более тяжелым последствиям кровопотери:

- a) женский пол
- b) период новорожденности
- c) старческий возраст
- d) медленное истечение крови

49. Нормальное содержание ретикулоцитов в крови составляет:

- a) 0-1 ‰
- b) 2-12 ‰
- c) 20-25 ‰
- d) 25-50 ‰

50. Компенсированный геморрагический шок развивается при потере:

- a) 20-30 % ОЦК
- b) 30-40 % ОЦК
- c) > 40 % ОЦК

51. Декомпенсированный обратимый геморрагический шок развивается при потере:

- a) 20-30 % ОЦК
- b) 30-40 % ОЦК
- c) > 40 % ОЦК

52. Декомпенсированный необратимый геморрагический шок развивается при потере:

- a) 20-30 % ОЦК
- b) 30-40 % ОЦК
- c) > 40 % ОЦК

53. Геморрагический шок может развиваться при потере крови в количестве:

- a) более 10% ОЦК
- b) более 30% ОЦК
- c) более 20% ОЦК

54. Геморрагический шок в торpidную фазу характеризуется:

- a) угнетением сознания
- b) снижением АД
- c) возбуждением
- d) увеличением сердечного выброса
- e) полиорганной недостаточностью

55. Патогенетическими факторами геморрагического шока являются:

- a) снижение АД
- b) снижение коронарного кровотока
- c) повышение венозного возврата к сердцу
- d) повышение вязкости крови

56. Для геморрагического шока характерно:

- a) снижение массового индекса
- b) повышение шокового индекса
- c) снижение ЦВД
- d) повышение ЦВД

57. Каким термином обозначается наличие крови в полостях организма?

- a) гемоторакс
- b) гидроторакс
- c) олеоторакс
- d) гемоперикардиум

58. *Терапия кровопотери легкой степени направлена, в первую очередь, на:*

- a) увеличение количества эритроцитов
- b) восстановление ОЦК

59. *При какой степени тяжести анемии достаточно переливания плазмозаменителей?*

- a) легкой
- b) средней
- c) тяжелой

60. *В каком случае необходимо переливание эритроцитарной массы?*

- a) легкой
- b) средней
- c) тяжелой

61. *К плазмозаменителям естественного происхождения относятся:*

- a) полиглюкин
- b) реополиглюкин
- c) желатиноль
- d) стабизол

Ответы:

1b, 2a, 3c, 4b, 5b, 6c, 7b, 8c, 9a, 10b, 11b, 12b, 13b, 14c, 15c, 16a, 17b, 18a, 19e, 20a, 21c, 22a, 23ab, 24a, 25b, 26bc, 27a, 28a, 29b, 30bc, 31bd, 32a, 33b, 34b, 35b, 36c, 37b, 38b, 39ab, 40cd, 41abc, 42abc, 43b, 44ad, 45ab, 46b, 47bd, 48bc, 49b, 50a, 51b, 52c, 53b, 54abe, 55abd, 56bd, 57ad, 58b, 59a, 60bc, 61c.

ЭРИТРОЦИТОЗЫ. АНЕМИИ

Цель занятия: изучить классификации анемий, этиологию, патогенез, клинические проявления и методы диагностики различных видов анемий.

Задачи занятия – студент должен:

Знать:

- основные виды классификаций анемий (по этиопатогенезу, цветовому показателю, типу кроветворения, степени тяжести, регенераторной способности костного мозга, размеру эритроцитов);
- этиологию и механизмы развития отдельных видов анемий, клинические проявления и механизмы их развития;
- лабораторные признаки различных видов анемий;

Уметь:

- определять количество эритроцитов в крови с помощью камеры Горяева;
- оценивать содержание гемоглобина в крови с помощью гемометра Сали;
- рассчитывать цветовой показатель;
- определять в мазках крови патологические формы эритроцитов;
- определять вид анемии в исследуемом мазке крови.

Ознакомиться с:

- с современными методами диагностики анемий.

Контрольные вопросы

1. Показатели эритроцитов, гемоглобина у взрослых и у детей. Расчетные индексы эритроцитов.
2. Эритропоэз. Стадии эритропоэза.
3. Эритроцитозы, классификация и характеристика. Болезнь Вакеза.
4. Анемии. Характеристика общих клинических симптомов при анемиях и механизмы их развития.
5. Классификации анемий (по этиопатогенезу, степени тяжести, типу кроветворения, цветовому показателю, регенераторной способности, размеру эритроцитов и др.).
6. Постгеморрагические анемии. Картина периферической крови при острой и хронической постгеморрагической анемиях.

7. Железодефицитные анемии. Этиология, патогенез. Сидеропенический синдром. Железоперераспределительные и сидероахрестические анемии. Картина периферической крови.

8. Этиология и патогенез витамин В₁₂-дефицитных (болезнь Аддисона-Бирмера) и фолиеводефицитных анемий. Картина периферической крови. Патогенез основных синдромов.

9. Гипо-, а- и метапластические анемии. Этиология, патогенез, диагностика.

10. Гемолитические анемии. Виды (приобретенные, наследственные), причины и механизмы развития. Клинические проявления. Картина периферической крови.

11. Наследственные гемолитические анемии (мембранопатии, гемоглобинопатии, энзимопатии).

12. Гемолитическая болезнь новорожденных. Этиопатогенез. Пути профилактики.

В норме в периферической крови у мужчин и женщин содержание эритроцитов (red blood cells – RBC) составляет $(4,0-5,1) \times 10^{12}/л$ и $(3,9-4,7) \times 10^{12}/л$, гемоглобина (Hb) – 130-160 г/л и 120-140 г/л, соответственно. У новорожденных содержание гемоглобина (Hb) – 200-220 г/л. Число эритроцитов в момент рождения и первые часы составляет $(6-7) \times 10^{12}/л$, к 10-14 суткам оно равно тем же цифрам, что и во взрослом организме. К 3-6 месяцам наблюдается физиологическая анемия. Таким же, как и во взрослом организме, число эритроцитов становится в период полового созревания. Для некоторых детей характерно наличие анизоцитоза (с преобладанием микроцитов), увеличенным содержанием ретикулоцитов.

При автоматическом подсчете нормальное количество эритроцитов крови имеет более высокие значения $(4,2 - 5,4) \times 10^{12} /л$ и $(4,6 - 6,2) \times 10^{12} /л$ и гемоглобина – 120 – 160 г/л и 140 – 180 г/л у женщин и мужчин, соответственно.

Эритроциты имеют форму двояковогнутых дисков с диаметром 7-8 мкм.



Рис. 9. Мазок периферической крови в норме

Эритропоэз

Эритропоэз – процесс образования и созревания эритроцитов в красном костном мозге из стволовой кроветворной клетки, являющейся родоначальницей всех форменных элементов крови (рис.10).

Представители первых трех классов развития морфологически недифференцируемы и включают класс полипотентных (I класс – стволовая клетка), класс частично-детерминированных полипотентных клеток-предшественников (II класс – клетка-предшественница миелопоэза), класс унипотентных клеток-предшественников (III класс – эритропоэтинчувствительная клетка). Распознавание представителей первых трех классов возможно с помощью биохимических и антигенных маркеров (метод с использованием флюоресцирующих моноклональных антител).

Стволовые клетки – материальная первооснова человеческого организма, именно из них образуются все остальные клетки организма, включая и сам эмбрион. В настоящее время активно разрабатываются технологические методы, которые позволяют использовать стволовые клетки в клинике. Развитие техники выделения постнатальных стволовых клеток с помощью проточной цитометрии и возможность их выращивания в культуре делает их удобным материалом для создания живых тканевых эквивалентов, которые можно широко использовать для лечения обширных ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран и других видов патологии.

Большие перспективы для клинической практики открывает использование эмбриональных стволовых клеток.

Морфологически различимой родоначальной клеткой элементов эритроидного ростка является **эритробласт** (IV класс – морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток). Имеет округлую форму (диаметр 20-25 мкм) с большим ядром в центре клетки, имеющим нежную, мелкоточечную структуру хроматина.

Ядро красно-фиолетового цвета, содержит от одного до четырех-пяти ядрышек голубовато-синего цвета. Цитоплазма окружает ядро сравнительно узким ободком, интенсивно базофильная, зернистости не содержит. Между ядром и цитоплазмой видна светлая перинуклеарная зона. Эритробласт при дальнейшем развитии переходит в нормоцит, также имеющий ядро.

Нормоцит является основной клеткой эритроцитарного ряда в костном мозге, последовательно проходя стадии базофильного, полихроматофильного и оксифильного нормоцита, превращаясь в **ретикулоцит** (V класс – созревающих клеток) и затем – в **зрелый эритроцит** (VI класс – зрелых клеток). Смена базофильной окраски цитоплазмы полихроматофильной, а затем – оксифильной обусловлена появлением в цитоплазме гемоглобина.

Оксифильный нормоцит является ортохромным, т. е. цитоплазма его окрашена одной лишь кислой краской в красный цвет. В костном мозге присутствуют полихроматофильные, содержащие в цитоплазме остатки базофильного вещества. При созревании эритробласта отмечаются изменения ядра, последнее становится меньше, приобретает шаровидную форму, часто располагается эксцентрически, хроматин конденсируется, отчего ядро окрашивается в интенсивно-синий цвет (пикноз ядра).

Полихроматофильный нормоцит – последняя клетка ряда, которая делится. Дальнейшее созревание нормоцита заключается в потере им ядра. На стадии перехода оксифильного нормоцита в ретикулоцит оно полностью утрачивается, распадаясь на отдельные частички (кариорексис), которые потом либо выталкиваются из клетки, либо растворяются в ней (кариолиз). В результате образуется ретикулоцит – форма развития эритроцитов, содержащая в своей структуре сетчатую субстанцию.

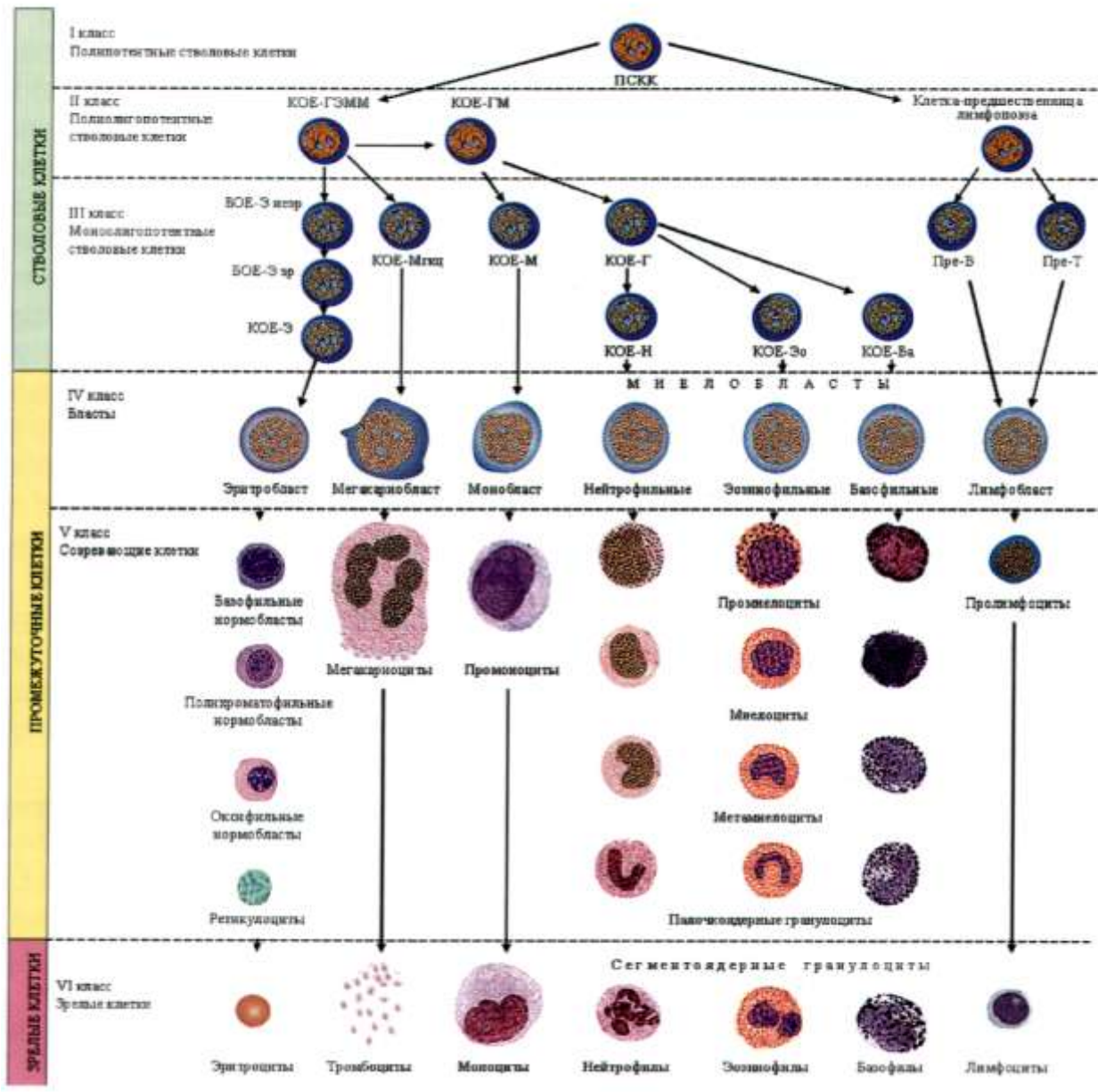


Рис. 10. Современная схема кроветворения

ПСКК – полипотентная стволовая кроветворная клетка, КОЕ-ГЭММ – колониобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов, КОЕ-ГМ – колониобразующая единица гранулоцитов и макрофагов, БОЕ-Э – бурстобразующая единица эритроцитов (БОЕ-Э незр. – незрелая, БОЕ-Э зр. – зрелая), КОЕ-Э – колониобразующая единица эритроцитов, КОЕ-Мгкц – колониобразующая единица мегакариоцитов, КОЕ-М – колониобразующая единица макрофагов, КОЕ-Г – колониобразующая единица гранулоцитов, КОЕ-Н – колониобразующая единица нейтрофилов, КОЕ-Эо – колониобразующая единица эозинофилов, КОЕ-Ба – колониобразующая единица базофилов

Ретикулоцит – единственная из незрелых клеток, присутствующая в периферической крови (0,2-1,2 %, или 2-12 ‰ (промилле), $10-80 \times 10^9/\text{л}$), у новорожденных их содержание может достигать 45 ‰. Ретикулоциты содержат сетчатую субстанцию, представляющую собой РНК, которая выявляется специальной суправитальной окраской мазков крови, например, бриллиантовым крезиловым синим (рис. 7).

Количество ретикулоцитов в периферической крови отражает интенсивность продукции эритроцитов. Их количество возрастает при острой кровопотере, лечении некоторых анемий, гемолизе эритроцитов. Также количество ретикулоцитов повышено в период беременности, у новорожденных, при многих гипоксических состояниях, болезни Вакеза.

Важная роль в образовании эритроцитов принадлежит гемопоэтическим факторам роста – гликопротеидным гормонам, регулирующим пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц гемопоеза: эритропоэтинам, интерлейкинам-1, -3, -6; интерферонам- α , - β , - γ .

Эритропоэтины (ЕРО) – гормоны почек гликопротеидной природы (молекулярная масса 34 000). Повышение их образования происходит при снижении содержания кислорода в организме, под влиянием андрогенов, монооксида азота, продуктов гемолиза. При хронических заболеваниях почек, сопровождаемых прогрессирующим нефросклерозом, после гипофизэктомии уровень ЕРО понижен, что лежит в основе соответствующих анемий. В регуляции кинетики эритрона играет эритроцитарный кейлон. Кейлоны – вещества, тормозящие избыточную клеточную пролиферацию.

Эритропоэз зависит от целой группы незаменимых метаболических факторов, включая витамины и микроэлементы.

У эмбриона гемопоез осуществляется в желточном мешке, позднее – в печени и селезенке, а затем – в костном мозге. У детей костный мозг локализован во многих костях, у взрослых – только в центральном скелете и проксимальных участках крупных костей. При лейкозах некоторых типов и хронических гемолитических анемиях зоны гемопоеза в крупных трубчатых костях могут существенно увеличиваться. При пересадке костного мозга или его сильном повреждении (миелофиброз, тяжелая гемолити-

ческая анемия) очаги гемопоэза могут появиться в печени и селезенке.

После созревания эритроциты попадают в сосудистое русло, где в норме циркулируют около 90-120 дней. Затем они разрушаются в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы, преимущественно в селезенке – эритродиерез. Нарушение равновесия между процессами эритропоэза и эритродиереза может привести к изменению их числа в единице объема крови. Уменьшение количества эритроцитов приводит к развитию анемии (см. следующий раздел), а увеличение – к эритроцитозу.

Лабораторные показатели, характеризующие состояние красной крови (табл. 5, 6):

- количество эритроцитов,
- уровень гемоглобина,
- гематокрит
- цветовой показатель,
- среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH),
- средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC),
- средний объем эритроцитов (MCV),
- морфология эритроцитов (диаметр эритроцита, показатель анизоцитоза (red cell distribution width – RDW),
- количество ретикулоцитов.

Для характеристики анемии с помощью автоматических счетчиков используются расчетные индексы эритроцитов.

Расчетные индексы эритроцитов:

- **средний объем эритроцита** (mean corpuscular volume – MCV). В норме этот показатель составляет 80–100 мкм³ или 80–100 фл (10⁻¹⁵ л);

$$MCV = \frac{Hct \times 10}{RBC}$$

где *Hct* – гематокритный показатель в %,

RBC – число эритроцитов в млн. в 1 мм³ крови. Единицы измерения: – фл (фемтолитры)

MCV < 80 фл свидетельствует о микроцитозе, а *MCV* > 100 фл – о макроцитозе.

Микроцитарные состояния отмечаются при нехватке железа, при некоторых наследственных изменениях формы красных клеток. Макроцитарные – при мегалобластическом типе кроветворения.

• **среднее содержание гемоглобина в эритроците** (среднекорпускулярное содержание гемоглобина) *mean corpuscular hemoglobin* – *MCH*. В норме – 25,4-34,6 пг (10⁻¹⁵ кг);

$$MCH = \frac{Hb}{RBC},$$

где *Hb* – количество гемоглобина в крови (г/л),

RBC – число эритроцитов в 1 л крови.

На основании величины *MCH* выделяют гипо-, гипер- и нормохромные анемии.

В повседневной практике наиболее доступный метод определения гемоглобина в эритроците – расчет цветового показателя, который показывает относительное содержание гемоглобина в эритроците (см. ниже). Цветовой показатель, равный 1,0, имеется у эритроцита, содержащего 33,34 пг на клетку.

Повышение ЦП и *MCH* сопровождается мегалобластическое кроветворение и соответствует макроцитозу, т.е. повышенному среднему диаметру красных клеток. В связи с этим гиперхромные состояния сопровождают мегалобластическое кроветворение. При количестве гемоглобина выше 100 пг красные кровяные тельца разрываются. Максимальные значения ЦП составляют 1,5-1,7. Как казуистика описаны случаи ЦП – 2,2.

Снижение данных показателей отмечается при железодефицитных анемиях и анемиях, сопровождающихся повышением регенераторной активности костного мозга.

ЦП никогда не падает ниже 0,35-0,4, так как эритроидные клетки, имеющие менее 10-12 пг гемоглобина не выходят из костного мозга и подвергаются аутофагоцитозу.

- **средняя концентрация гемоглобина** в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – МСНС). В норме составляет 30 – 38 %;

$$МСНС = \frac{Hb}{Hct} ,$$

где *Hb* – количество гемоглобина в крови (г/л),
Hct – гематокритный показатель в %.

МСНС отражает абсолютное насыщение эритроцита гемоглобином. Снижение МСНС свидетельствует о нарушении синтеза гемоглобина. Повышения показателя не наблюдается.

Средний диаметр эритроцита (СДЭ)

Неоднородность эритроцитов мазка по размеру, получила название анизоцитоз.

показатель анизоцитоза эритроцитов.

Эритроциты распределяются по размеру в виде эритроцитометрической кривой (Прайс-Джонса) в норме правильной формы с вершиной («пиком») на 7,2-7,5 и довольно узким основанием, в пределах 5-9 мкм (рис.11). При анемиях, протекающих с микроцитозом, кривая растянута и сдвинута влево, в сторону меньших диаметров. При макро- и мегалоцитарных анемиях кривая Прайс-Джонса также растянута, но сдвинута вправо.

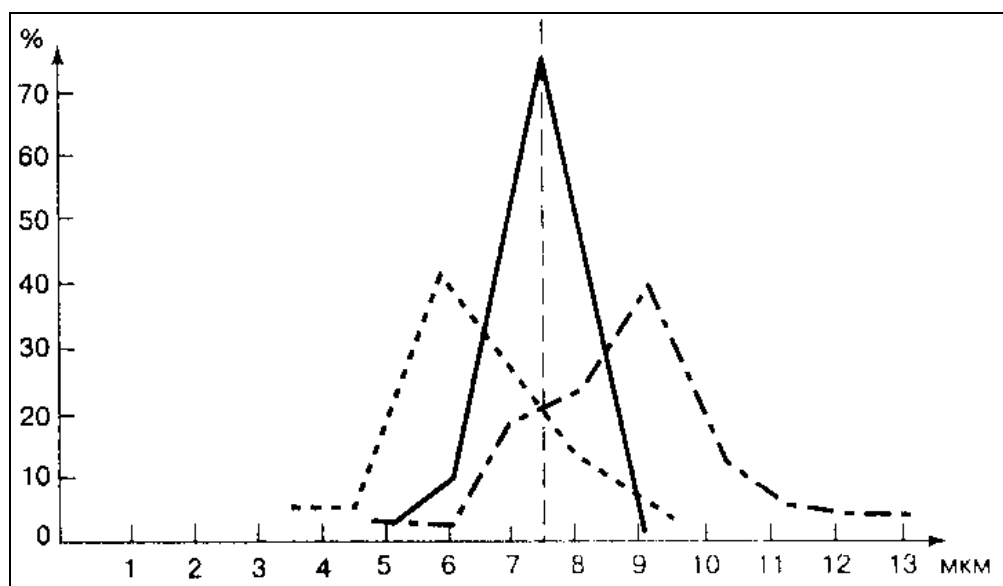


Рис. 11. Кривые Прайс-Джонса в норме и при анемиях

норма
 железодефицитные анемии
 витамин В₁₂- дефицитные анемии

RDW отражает различия в объеме эритроцитов, т.е. степень анизоцитоза (в норме 11,5 – 14,5 %). RDW более 15,0 % указывает на присутствие гетерогенных по объему клеток (микро-, нормо-, макро- и шизоцитов). Данный показатель необходимо оценивать только параллельно с анализом размера эритроцитов и морфологическим исследованием мазка крови.

Таблица 5. Показатели крови взрослого человека в норме

Показатель	Значение показателя при «ручном» методе подсчета	Значение показателя при автоматическом подсчете на аппарате Hemacomp-10
Эритроциты (RBC) у женщин у мужчин	$(3,9 - 4,7) \times 10^{12} / \text{л}$ $(4,0 - 5,1) \times 10^{12} / \text{л}$	$(4,2 - 5,4) \times 10^{12} / \text{л}$ $(4,6 - 6,2) \times 10^{12} / \text{л}$
Гемоглобин (Hb) у женщин у мужчин	120 – 140 г/л 130 – 160 г/л	120 – 160 г/л 140 – 180 г/л
Гематокрит (Hct) у женщин у мужчин	36 – 42 % 40 – 48 %	37 – 47 % 41 – 53 %
Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV)	80 – 100 фл (мкм^3)	79 – 95 фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin – MCH)	25,4 – 34,6 пг	27 – 31 пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC)	30 – 38 г/дл	32 – 36 г/дл
Показатель анизоцитоза эритроцитов (red cell distribution width – RDW)	11,5 – 14,5 %	11,5 – 14,5 %
Цветовой показатель	0,85 – 1,05	-
Ретикулоциты	2 – 12‰	-

Таблица 6. Некоторые показатели системы крови у детей различного возраста (по данным А.Ф. Тура, Н.П. Шабалова, 1970; И.Тодорова, 1973; Е.Н. Мосягиной, Н.А. Торубаровой, Е.В. Владимирской, 1981, Жукова Л.О, 2001)

Показатель (ед. измерения)	Новорож- денный	1 мес.	1 год	5 лет	10-15 лет
Эритроциты (х $10^{12}/л$)	5,7 (5,2-6,7)	4,7 (4,8-6,0)	4,6 (3,9-4,7)	4,2 (4,0-4,4)	4,5 (4,2-4,6)
Гемоглобин (г/л)	215 (185-230)	155 (170- 210)	120 (110- 130)	130 (115- 130)	130 (120-140)
ЦП (цветовой показатель)	1,2	1,1	0,8	0,95	0,95
Ретикулоциты (‰, промилле)	до 45	5-10	5-10	5-10	5-10
Ht (гематокрит) %	57	45	35	38	39
Средний диа- метр эр. (мкм)	8,12	7,83	7,0	7,3	7,36-7,50
СОЭ (мм/ч)	2,5	5,0	7,0	8,0	8,0

ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритроцитоз, или полицитемия – это увеличение содержания эритроцитов в единице объёма крови и гемоглобина выше нормы. Содержание эритроцитов может составлять $(6-9) \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 170–290 г/л. При эритроцитозе отмечается резкое повышение гематокрита, ретикулоцитов, может отмечаться легкое снижение ЦП.

Эритроцитозы бывают первичными (самостоятельное заболевание кроветворной ткани) и вторичными (симптомы других заболеваний; физиологические и патологические; абсолютные (при усилении эритропоэза) и относительные (при сгущении крови)).

Абсолютный эритроцитоз наблюдается при **истинной полицитемии (эритремия, болезнь Вакеза-Ослера)** – злокачественном перерождении клетки-предшественницы миелопоэза, что ведет к повышенной продукции эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (*первичный эритроцитоз*). Количество эритроцитов при

этом заболевании может увеличиться до 10×10^{12} /л, а количество гемоглобина – до 180-200 г/л. Объем циркулирующей крови возрастает, повышается гематокрит (полицитемическая гиперволемиа), увеличивается количество лейкоцитов и тромбоцитов, артериальное давление повышается, развивается гипертрофия левого желудочка, повышается тромбообразование, иногда развивается ДВС-синдром. Отмечается гепато-спленомегалия за счет увеличенного кровенаполнения внутренних органов и миелоидной метаплазии. Отмечается резкая гиперемия лица и конъюнктив, общее исхудание, диспептические явления, альбуминурия, головные боли, склонность к кровотечениям и т.п. В периферической крови будут наблюдаться эритроцитоз, ретикулоцитоз, нейтрофилия (появление созревающих клеток – метамиелоцитов, миелоцитов и др.), эозинофилия, базофилия, моноцитоз, тромбоцитоз, на поздних стадиях – панцитопения.

Заболевание обычно встречается в пожилом возрасте (50-60 лет). Срок жизни больных, как правило, составляет 10-15 лет, а важнейшая причина инвалидизации и смертности – гипертензия и нарушения мозгового кровообращения. Преходящие коронарная и церебральная ишемии могут обусловить осложнения болезни Вакеза – тромбоэмболические синдромы, включая тромбоз вен почки, вен селезенки, мозговых сосудов, вен сетчатки. Тромбоз абдоминальных вен и инфаркты селезенки дают симптоматику «острого живота». Могут возникать слепота и центральные параличи.

Относительный эритроцитоз может быть следствием потери жидкости организмом при ожогах, лихорадке, рвоте, поносах, полиурии, усилении потоотделения и недостатке поступающей жидкости, т.е. при обезвоживании (до $5,5-6 \times 10^{12}$ /л).

Первичный эритроцитоз отмечается при идиопатической гиперпродукции эритропоэтина.

Вторичные эритроцитозы могут быть вызваны:

- гипоксией (хронические заболевания легких, врожденные пороки сердца, наличие аномальных гемоглобинов, повышенная физическая нагрузка, пребывание на больших высотах);

- повышенной продукцией эритропоэтина, который стимулирует эритропоэз (рак паренхимы почки, гидронефроз и поликистоз почек, рак паренхимы печени);
- избытком адренокортикостероидов или андрогенов (феохромочитома, болезнь/синдром Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизм, гемангиобластома мозжечка).

При пребывании на больших высотах эритроцитоз обусловлен повышением продукции эритроцитов в костном мозге, хотя в первые часы после подъема на гору может частично зависеть и от поступления в циркулирующую кровь эритроцитов из кровяных депо. Усиленный эритропоэз является реакцией костного мозга на понижение парциального давления O_2 в воздухе горных местностей.

При некоторых физиологических состояниях может наблюдаться временное увеличение числа эритроцитов в крови.

Физиологический эритроцитоз наблюдается у новорожденных в первые 3-4 дня после рождения (до $6 \times 10^{12}/л$). Причиной этого является временное сгущение крови вследствие потери организмом жидкости в результате внезапного перехода к легочному дыханию и перспирации.

Патологический эритроцитоз возникает в результате усиления эритропоэтической функции костного мозга при врожденных пороках с числом эритроцитов до $8 \times$ чаще при сужении легочной артерии $10^{12}/л$ и больше и других заболеваниях сердца (митральный стеноз, слипчивый перикардит и др.), сопровождающихся цианозом; при заболеваниях, сопровождающихся нарушением дыхания и цианозом (эмфизема легких и др.). Причиной эритроцитоза в данных случаях является активация эритропоэтической функции костного мозга в результате гипоксии.

Иногда отмечается эритроцитоз при анемии Аддисона-Бирмера после длительного и чрезмерного лечения препаратами витамина B_{12} .

Причиной эритроцитоза может быть гиперпродукция эритропоэтина при почечно-клеточной карциноме и гепатоме. Предполагается, что ряд гормонов (тироксин, кортикотропин, глюкокортикоиды) стимулируют эритропоэз через образование эритропоэтинов.

Эритроцитоз при первичном туберкулезе селезенки связан с понижением способности селезенки разрушать эритроциты, а также выпадением ее тормозящего влияния на эритропоэз в костном мозге.

Патологический эритроцитоз, возникающий в результате сгущения крови, наблюдается в алкидной стадий холеры и при тяжелейших острых гастроэнтеритах. Он обусловлен резким сгущением крови в результате обезвоживания организма из-за неукротимой рвоты и поноса.

При отеке легких, в особенности, если он развивается при действии боевых отравляющих веществ группы удушающих (фосген, дифосген), эритроцитоз связан со сгущением крови вследствие трансудации жидкости из поврежденных легочных капилляров в просвет альвеол.

Нередко эритроцитоз наблюдается при массивных нефротических отеках вследствие сгущения крови в результате перехода больших количеств жидкости из сосудистой системы в ткани.

Патологический эритроцитоз на почве сгущения крови отмечается при резком ограничении введения жидкости в организм (при сужении пищевода) или при недостаточном всасывании введенной в кровяное русло жидкости (при атрофическом циррозе печени с портальной гипертензией). В этих случаях число эритроцитов может достигать $(6 - 8) \times 10^{12}/\text{л}$ крови.

Эритроцитозы приводят к ухудшению реологических свойств крови (повышается вязкость крови, происходит агрегация форменных элементов), нарушению микроциркуляции и возникновению дистрофических изменений в органах и тканях. Во многих случаях, эритроцитозы носят компенсаторный характер и при устранении этиологического фактора количество эритроцитов и гемоглобина нормализуется.

АНЕМИИ

Анемия (греч. anaemia: «an» – без, «haima» – кровь – бескровие, малокровие) – это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением содержания эритроцитов (менее $3,9 \times 10^{12}/л$ – у жен. и $4,0 \times 10^{12}/л$ – у муж.) и (или) гемоглобина (менее 120 г/л – у жен. и 130 г/л – у муж.) в единице объёма периферической крови.

Развитие анемии часто сочетается с **качественными изменениями эритроцитов** (рис. 12).

Бледная окраска эритроцитов (**гипохромия**) указывает на понижение содержания в них гемоглобина. В некоторых эритроцитах гемоглобин остается лишь в виде периферического кольца. Крайняя степень гипохромии обнаруживается в наличии так называемых «теней эритроцитов», которые едва заметны в окрашенном мазке вследствие выраженного снижения в них гемоглобина. Гипохромия может сочетаться как с уменьшением объема эритроцитов, так и наблюдаться при нормо- и макроцитозе. Встречается при железодефицитных анемиях, постгеморрагической анемии, талассемии, при некоторых гемоглобинопатиях, свинцовом отравлении, нарушении синтеза порфиринов.

Гиперхромия наблюдается при мегалобластных, гемолитических анемиях.

Нормохромия характерна для здоровых людей, но может встречаться при гемолитических, а также анемиях, связанных с легкой острой кровопотерей.

Если интенсивность окраски у разных эритроцитов неодинакова, такое явление называется **анизохромией**.

Анизоцитозом называют присутствие эритроцитов разного размера. Наряду с эритроцитами нормальной величины (нормоцитами) могут встречаться эритроциты меньших размеров – **микроциты** (диаметр меньше 7,1 мкм). **Микроцитоз** – состояние, при котором 30-50% составляют микроциты. Наблюдается при железодефицитной анемии, микросфероцитозе, талассемии, свинцовой интоксикации.

Реже встречаются ненормально большие эритроциты – **макроциты** (диаметр более 7,9 мкм) и **мегалоциты** (диаметр бо-



Рис. 12. Качественные изменения эритроцитов

лее 12 мкм). Мегалоциты вследствие большого содержания гемоглобина окрашиваются сильнее, чем макроциты.

Макроцитоз – состояние, когда 50% и более от общего числа эритроцитов составляют макроциты (отмечается при V_{12} и фолиеводефицитных анемиях, болезнях печени).

Пойкилоцитоз – изменение формы эритроцитов, а неодинаковые по форме эритроциты называются **пойкилоцитами**. При пойкилоцитозе наряду с эритроцитами нормальной круглой формы встречаются **сфероциты, овалоциты**, мишеневидные (**лептоциты**), **стоматоциты, акантоциты**, серповидные (**дрепаноциты**) и др.

Пойкилоцитоз развивается при сильно выраженных анемиях и является неблагоприятным признаком. Чаще всего пойкилоцитоз наблюдается одновременно с микроцитозом.

Могут присутствовать ядерные формы эритроцитов (оксифильные нормоциты), а также эритроциты с различной окраской (полихроматофилия) и с наличием включений. Включения являются элементами патологической регенерации: кольца Кебота (обнаруживают при мегалобластных анемиях, талассемии), тельца Жолли (обнаруживают после спленэктомии, при отравлении гемолитическими ядами, анемиях различного генеза), базофильная зернистость (встречается при свинцовом отравлении, сидеро- и мегалобластной анемиях, талассемии), тельца Гейнца-Эрлиха (признак наступающего гемолиза).

Иногда отмечают наличие в крови обломков, фрагментов разрушенных эритроцитов – **шизоциты**. Они похожи по внешнему виду на тромбоциты, однако отличаются от них тем, что не имеют свойственной тромбоцитам фиолетово-красной окраски. К дегенеративным изменениям в эритроцитах относится также появление в них специфических включений. Такими включениями является *Шюффнеровская* зернистость – мельчайшие темно-розовые зернышки, рассеянные по всему эритроциту (при малярии).

Полихроматофилия (способность окрашиваться как кислыми, так и основными красителями) является признаком «юности» эритроцитов. Полихроматофилы часто обнаруживают и другой признак незрелости: они больше, чем нормальные эритроциты (полихроматофильные макроциты). Этим они отличаются от дегенеративных макроцитов, которые слабо окрашиваются толь-

ко кислой краской (эозином). Полихроматофилы могут встречаться в нормальной крови, но в незначительном количестве (1 полихроматофил на 300-500 эритроцитов).

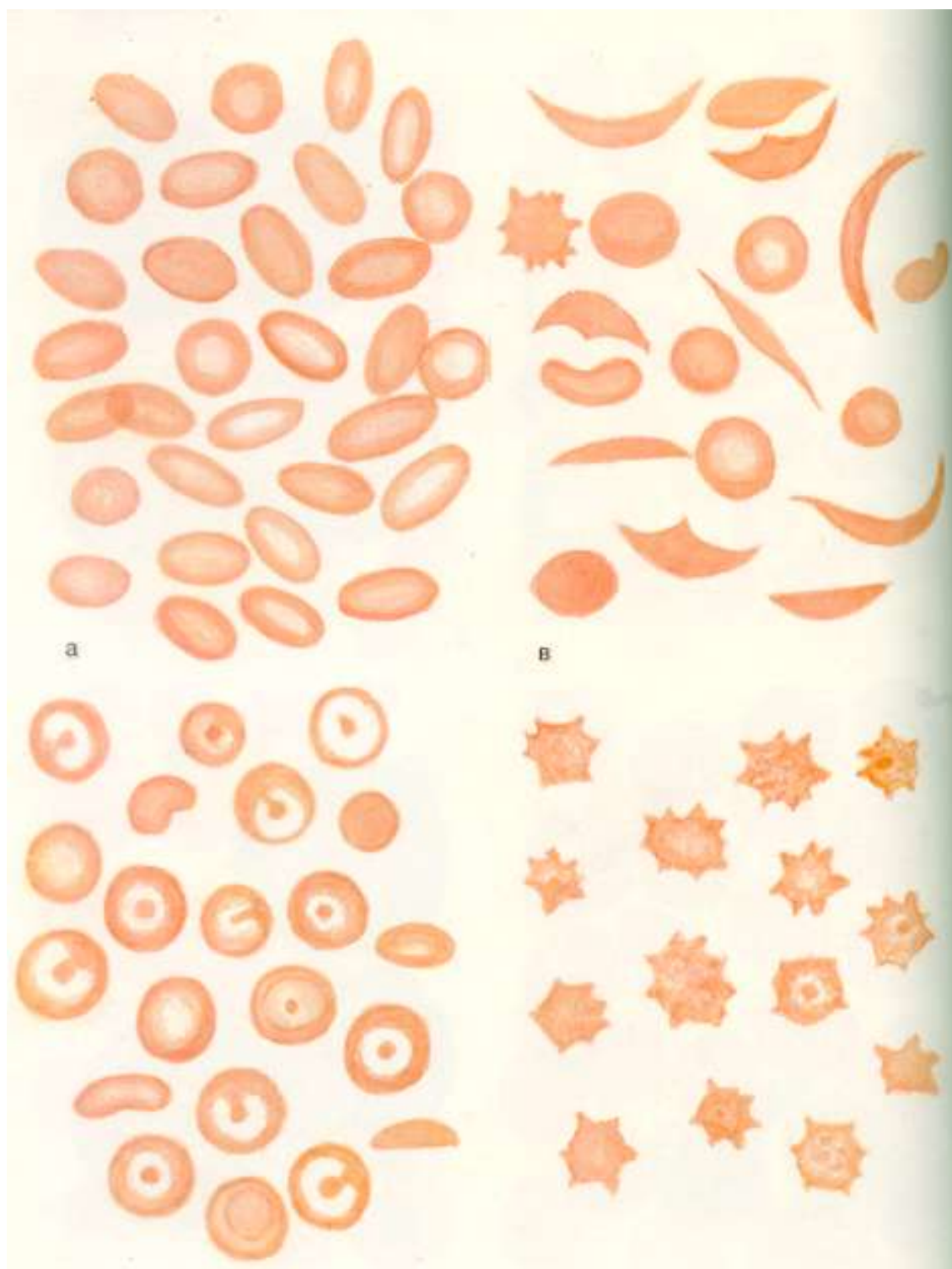


Рис. 13. Эритроциты при некоторых наследственных гемолитических анемиях

а) овалоциты; б) мишеневидные эритроциты; в) серповидные эритроциты;
г) акантоциты

Классификация анемий

Анемии развиваются при различных заболеваниях, интоксикации, при недостатке факторов, участвующих в кроветворении, гипоплазии костного мозга, при гемолизе эритроцитов и т. д. Существуют различные принципы классификации анемий (табл. 7).

Таблица 7. Классификация анемий (по Литвицкому П.Ф., 1997 с дополнениями)

Критерии	Классификация
по причине	<ul style="list-style-type: none"> • первичные (наследственные, врожденные) • вторичные (приобретенные)
по этиопатогенезу	<ul style="list-style-type: none"> • постгеморрагические • вследствие нарушения эритропоэза • гемолитические
по типу эритропоэза	<ul style="list-style-type: none"> • нормобластические • мегалобластические
по размеру эритроцитов	<ul style="list-style-type: none"> • нормоцитарные ($\approx 7,1 - 7,9$ мкм) • микроцитарные ($< 7,1$ мкм) • макроцитарные ($> 7,9$ мкм) • мегалоцитарные (> 12 мкм)
по цветовому показателю (ЦП)	<ul style="list-style-type: none"> • нормохромные (ЦП = 0,85-1,05) • гипохромные (ЦП $< 0,85$) • гиперхромные (ЦП $> 1,05$)
по способности костного мозга к регенерации (по числу ретикулоцитов)	<ul style="list-style-type: none"> • регенераторные (Rt до 5 %) • гиперрегенераторные (> 5 %) • гипо- ($< 0,2$ %) и арегенераторные (0 %)
по течению	<ul style="list-style-type: none"> • острые • подострые • хронические
по степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • легкой степени (Hb 120-90г/л, Эр – не ниже $3,0 \times 10^{12}/л$) • средней степени (Hb 90-70г/л, Эр – не ниже $2,5 \times 10^{12}/л$) • тяжелой степени (Hb < 70 г/л, Эр – ниже $2,5 \times 10^{12}/л$)

Регенераторную активность костного мозга оценивают по содержанию ретикулоцитов. Повышение количества ретикулоци-

тов является признаком регенераторных и гиперрегенераторных анемий. Ретикулоцитоз, при котором насчитывается 100-200‰ и более ретикулоцитов (так называемый ретикулоцитарный криз), наблюдается при пернициозной анемии через 2-3 дня после начала лечения витамином В₁₂. Он указывает на резкое усиление нормальной регенераторной активности костного мозга под влиянием лечения.

Уменьшение количества ретикулоцитов или полное отсутствие их в мазке является признаком понижения регенераторной деятельности костного мозга и наблюдается при арегенераторных анемиях.

При анемии нарушается дыхательная функция крови – доставка кислорода к тканям (гемическая гипоксия). Потребность организма в кислороде в определенной степени компенсируется мобилизацией защитно-приспособительных реакций: усилением дыхания, тахикардией, ускорением кровотока, спазмом периферических сосудов, выходом крови из депо, повышением проницаемости оболочки эритроцитов и капиллярной стенки для газов крови и др. Важным фактором компенсации при анемиях является усиление эритропоэза в костном мозге. В случаях прогрессирующей анемии наступает тяжелая кислородная недостаточность, которая может закончиться гибелью организма.

Клинические проявления анемии

Больных беспокоит одышка, сердцебиение, слабость, могут быть головокружения и обморочные состояния, снижение аппетита. При осмотре отмечается бледность кожи и слизистых оболочек, восковидный цвет ушных раковин, ломкость волос, может наблюдаться атрофия сосочков языка – «полированный язык». При обследовании выявляется тахикардия, приглушенность I тона, систолический шум на верхушке сердца, снижение амплитуды зубца Т и интервала S-T на электрокардиограмме.

Постгеморрагические анемии

Выделяют острые и хронические постгеморрагические анемии. Этиология, патогенез и изменения в картине крови при острой постгеморрагической анемии описаны выше в разделе «Патология общего объема крови». Хроническая кровопотеря приводит к развитию железодефицитной анемии и будет описана в соответствующем разделе.

Анемии вследствие недостаточности эритропоэза:

Группа анемий, объединенных одним общим механизмом развития, который связан с нарушением или полным прекращением эритропоэза в результате дефицита веществ, необходимых для осуществления нормального кроветворения, носит название **дефицитных анемий**. Сюда относят дефицит железа и микроэлементов (медь, кобальт), витаминов (В₁₂, фолиевая кислота В₆, В₂, С, пантотеновая кислота, никотиновая кислота) и белков.

Классификация анемий вследствие недостаточности эритропоэза:

- 1. Анемии, обусловленные дефицитом факторов образования эритроцитов:**
 - Железодефицитные анемии
 - Порфиринодефицитные анемии
 - Витамин В₁₂-дефицитные анемии
 - Фолиеводефицитные и др. анемии
- 2. Гипо-, а- и метапластические анемии**
- 3. Анемии при хронических заболеваниях**

Анемии, обусловленные дефицитом факторов образования эритроцитов

Железодефицитные анемии

Наиболее часто встречаются железодефицитные анемии, особенно у детей раннего возраста, девочек в период полового

созревания и женщин в период беременности и лактации. Данный вид составляет 2/3 случаев от числа всех анемий.

Причиной железодефицитных анемий является превышение потерь железа над его поступлением в организм. Суточная потребность в железе для мужчин составляет 10 мг, для женщин – 18 мг, в период беременности и лактации – 33-38 мг. В норме всасывается только около 10 % (1,5-2 мг в сутки) железа, поступающего с пищей, при его дефиците всасывание железа может возрастать до 40 %. Столько же железа теряется с мочой, калом, слущивающимся эпителием и его производными (ногти, волосы), менструальной кровью, грудным молоком. Общая потеря составляет 1,5-2 мг/сут. В 1 мл крови содержится 0,5 мг железа, запасы железа в организме составляют 3-4 г.

Обмен железа в организме изображен на рисунке 14.

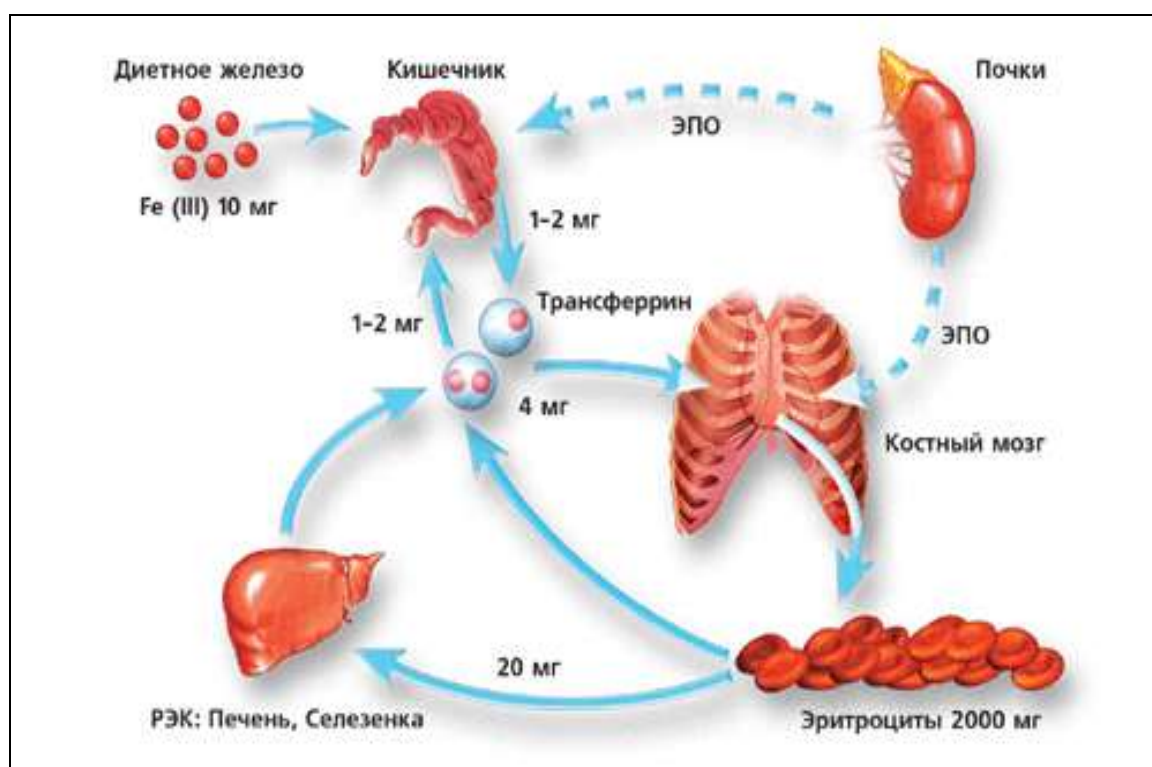


Рис. 14. Обмен железа в организме

Всасывание железа лучше происходит из мяса, в меньшей степени – из других продуктов. Неорганическое железо овощей и зерновых в основном трехвалентное, до 60% железа находится в трудноусвояемой форме, связанной с фитиновой кислотой. В желудке Fe^{+3} под действием соляной кислоты желудка превращается

в Fe^{+2} , в таком виде железо всасывается быстрее. Ускоряют его всасывание аскорбиновая кислота, ионы меди. Препятствуют всасыванию железа фосфаты, оксалаты, препараты кальция и содержащие кальций продукты (творог, молоко), а также вегетарианская диета. Основное влияние на процесс всасывания железа оказывают общие запасы железа в организме, а также степень активности эритропоэза. В сосудистом русле железо соединяется с трансферрином – гликопротеидом, синтезируемым в печени. Основным источником сывороточного пула железа являются макрофаги печени и селезенки, где происходит распад старых эритроцитов.

При абсорбции его в тонком кишечнике в плазму поступает небольшое количество железа. Большинство клеток, в том числе эритробласты и гепатоциты, содержат на мембране рецепторы к трансферрину. В клетке железо включается в состав ферментов, содержащих и не содержащих гем (табл. 8). Основными формами депонированного железа являются ферритин и гемосидерин, которые содержатся практически во всех тканях организма.

Таблица 8. Гемовое и негемовое железо

Железо	
гемовое	негемовое
гемоглобин	ферритин
миоглобин	гемосидерин
цитохромы	трансферрин
Ферменты: каталаза, лактопероксидаза	Ферменты: аконитаза, ксантиоксидаза, НАД*Н-дегидрогеназа и др.

Дефицит железа в организме возникает при его недостаточном поступлении с пищей (наиболее богаты железом печень, яйца, овсяная, пшеничная, гречневая крупа, мясо, яблоки, черная смородина), при нарушении всасывания (гастриты, энтериты, резекция части желудка и двенадцатиперстной кишки), транспорта железа кровью (дефицит трансферрина), а также при повышении потребности в нем (многоплодие, растущий организм, беременность, лактация). Ребенку, рожденному в срок, требуется около

160 мг железа в день, недоношенному, лишенному депо железа – 240 мг (приложение 1), рис 15-16.

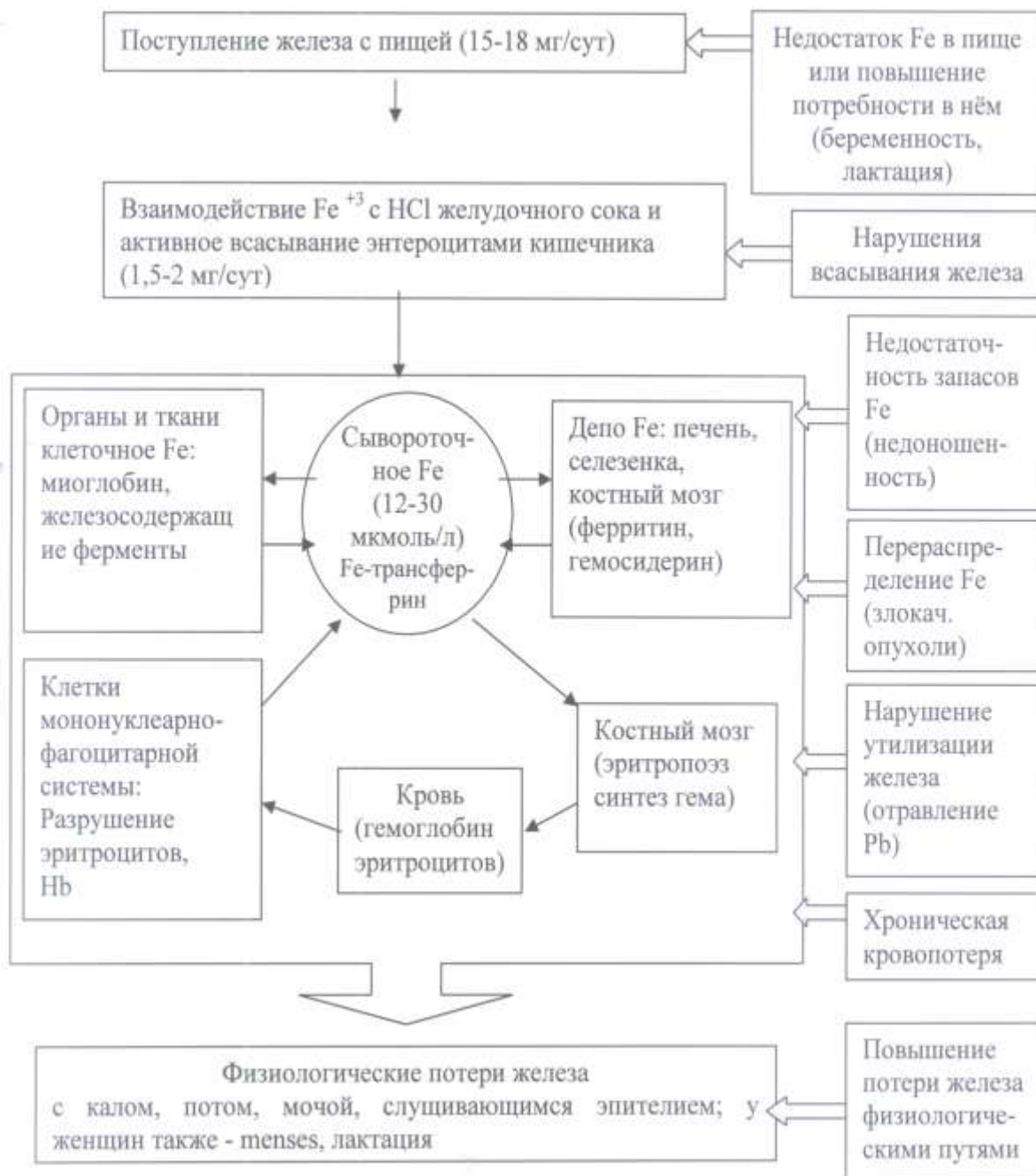


Рис. 15. Обмен железа и этиопатогенез железодефицитных анемий

К отрицательному балансу железа в организме также могут привести избыточные ежесуточные в течение месяца потери крови в количестве 25-50 мл из ЖКТ (язвенная болезнь, диафрагмальная грыжа, гастриты: алкогольные или вследствие лечения салицилатами, стероидами, индометацином, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулез, варикозно расши-

ренные вены пищевода, геморроидальные вены, гельминтоз: поражение власоглавом и анкилостомой), гиповитаминоз К (геморрагическая болезнь новорожденных и др.).

Дефицит железа развивается, когда его потеря превышает 2 мг/сут. У женщин частыми причинами дефицита железа могут быть метроррагии, у мужчин – кровотечения из мочеполового тракта. При метроррагиях женщины могут терять до 40 мг железа за цикл.

Повышенный расход железа отмечается в ходе беременности, родов (потеря 150-200 мг железа) и лактации (900 мг).

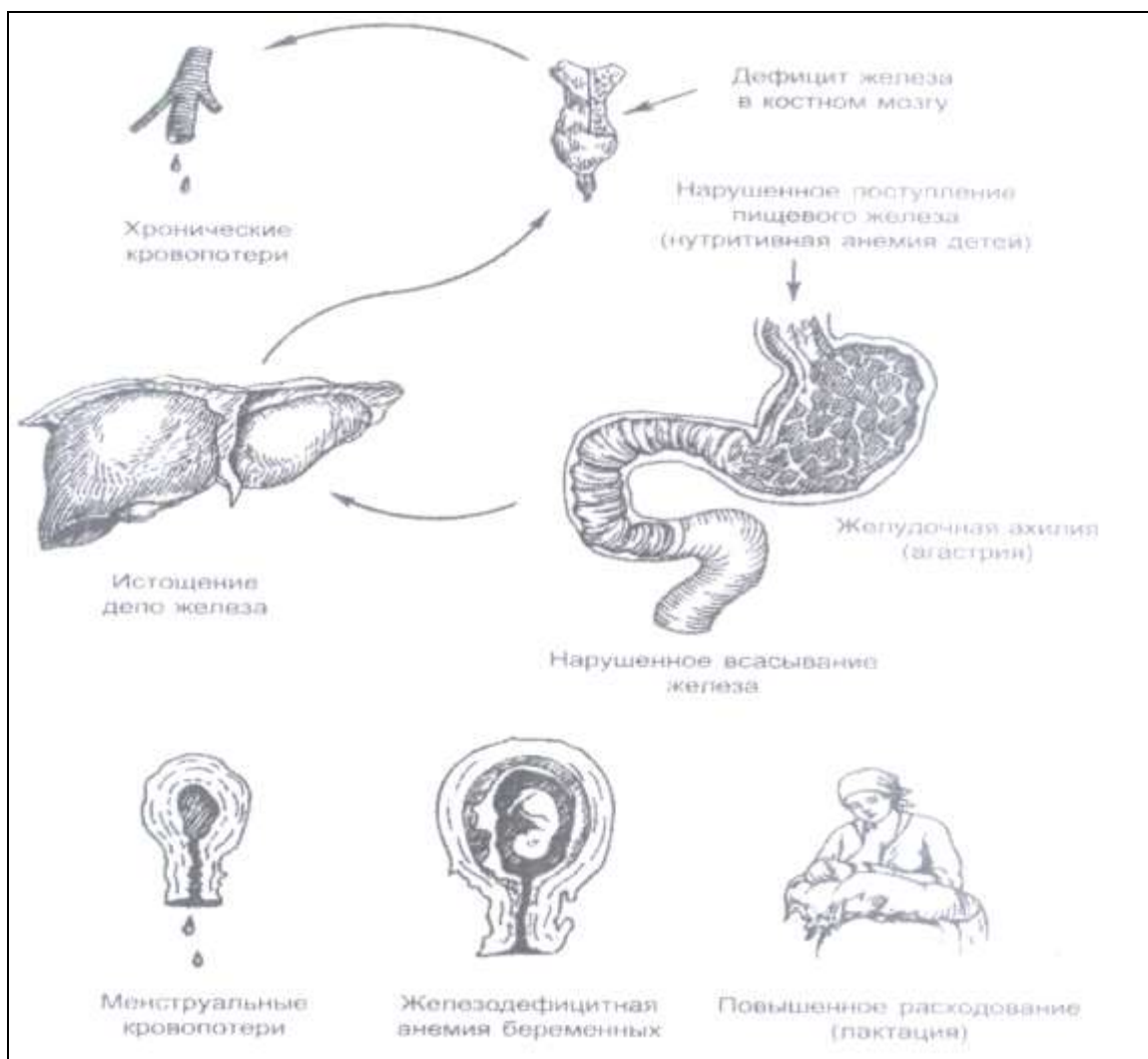


Рис. 16. Механизмы развития железодефицитных анемий

Потери железа могут происходить при внутрисосудистом гемолизе вследствие гемоглобинурии и гемосидеринурии при хронических гемолитических анемиях.

Недостаток железа в организме приводит к снижению его содержания в плазме крови – сидеропения (в норме 12-30 мкмоль/л), что, в первую очередь, приводит к недостаточному образованию гемоглобина (в составе гемоглобина содержится 1,7-2,8 г железа) и ведёт к гипохромии эритроцитов. В связи с тем, что железо входит в состав железосодержащих ферментов (цитохромов, пероксидаз, каталазы), при железодефицитных анемиях нарушаются окислительно-восстановительные процессы в тканях, снижается антиоксидантная защита, что способствует активации окислительного повреждения клеточных мембран и клеточному повреждению.

Поэтому, кроме общеанемических симптомов при железодефицитной анемии развивается *сидеропенический синдром*, который проявляется мышечной слабостью, истончением и выпадением волос, ломкостью ногтей (койлонихия), трофическими изменениями кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта (глоссит, гингивит, атрофический гастрит), изъязвлением в углах рта (ангулярный стоматит), нарушением аппетита, а также извращением вкуса и обоняния (употребление в пищу мела, глины, угля, сырых продуктов), дисфагией, диспепсией и снижением иммунитета. У девушек в период полового созревания (ранняя форма) сидеропенический синдром получил название хлороз (от греч. – зеленый), «бледная немочь», у женщин в климактерическом периоде отмечается поздняя его форма.

В периферической крови при железодефицитных анемиях отмечается понижение содержания эритроцитов, уменьшение уровня гемоглобина, значительное снижение цветового показателя (гипохромная анемия), вследствие чего эритроциты выглядят в виде колец. Наблюдается пойкилоцитоз и анизоцитоз с преобладанием микроцитоза (рис.17). Причиной образования микроцитов является дополнительное митотическое деление предшественников эритроцитов при их созревании в красном костном мозге. Известно, что гемоглобин выступает как ингибитор деления нормоцитов, а его недостаточное образование способствует дополнительному делению предшественников эритроцитов. Количество ретикулоцитов снижается (гипорегенераторная анемия).

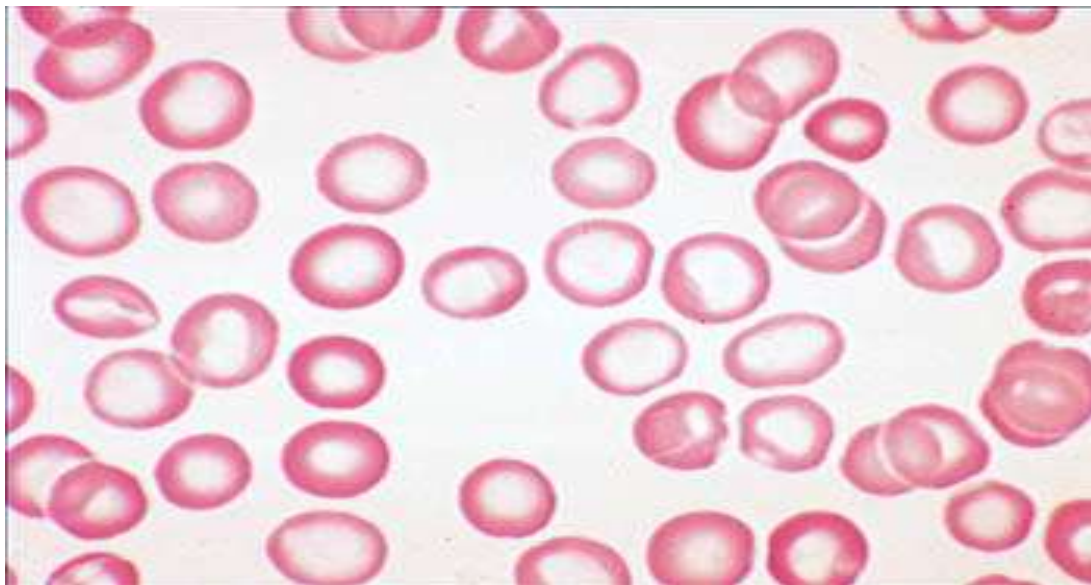


Рис. 17. Картина периферической крови с железодефицитной анемией (гипохромия, микроцитоз, анизоцитоз эритроцитов)

В последние годы для характеристики железодефицитной анемии применяют определение в сыворотке крови концентрации растворимых рецепторов к трансферрину, отражающих адекватное поступление железа в клетки эритропоэза. При железодефицитной анемии происходит повышение синтеза и экспрессии данных рецепторов и увеличение их концентрации в крови.

Выделяют три последовательных этапа железодефицитной анемии – предлатентный и латентный дефицит железа и собственно железодефицитную анемию (табл. 9).

Предлатентный дефицит железа – состояние, предшествующее дефициту железа. Клинические симптомы отсутствуют. Уровень гемоглобина нормальный. Показатели транспортного фонда железа в норме. Снижены показатели запасов железа.

Латентный дефицит железа сопровождается сидеропеническим синдромом, обусловленным дефицитом железа в тканях. Анемия отсутствует, содержание гемоглобина нормальное. Критериями диагностики латентного дефицита железа являются изменение показателей транспортного фонда железа (снижение железа сыворотки, повышение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки, нормальные или сниженные значения коэффициента насыщения трансферрина), снижение уровня ферритина сыворотки.

Диагностика собственно **железодефицитной анемии** основывается на выявлении признаков анемии в общем анализе крови,

морфологического исследования мазка периферической крови. Снижение уровня гемоглобина следует считать проявлением железодефицитной анемии только в том числе, если выявляются гипохромия (морфологически и по цветовым индексам), пониженный уровень ретикулоцитов и снижение транспортного фонда железа.

Биохимически отмечается уменьшение содержания железа в сыворотке до 1,8-7,2 мкмоль/л (сидеропения) и увеличение общей железосвязывающей способности (в норме 40,6-62,5 мкм/л) как следствие компенсаторного повышения концентрации трансферрина). Процент насыщения трансферрина снижается до 15 % и ниже.

Таблица 9. Лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей

Показатель	Норма	Анемия железодефицитная
Гемоглобин (г/л): - до 6 лет - старше 6 лет	> 110 > 120	< 110 < 120
Цветовой показатель	0,86-1,05	< 0,86
МСН (пг)	24-33	< 24
МСНС (%)	30-38	< 30
Железо сыворотки (мкмоль/л)	10,6-33,6	< 14
ОЖСС (мкмоль/л)	40,6-62,5	> 63
Процент насыщения трансферрина железом (%)	> 17	< 15-16
Ферритин сыворотки (мкг/л)	> 12	< 12

Железоперераспределительные анемии

Второе место по распространенности среди всех анемий занимают железоперераспределительные анемии, сопровождающие хронические инфекционные, ревматические, опухолевые заболевания и обусловлены нарушением перемещения железа из депо в плазму. Для нормального гемопоэза организму в сутки требуется 25 мг железа. В тонком кишечнике всасывается 1,5-2 мг железа.

Основная доля железа поступает в клетки гемопоэза путем его реутилизации из разрушающихся эритроцитов. В ряде случаев клетки депо (макрофаги селезенки, печени, костного мозга) прочно удерживают железо, поэтому механизм реутилизации нарушается. Развивается перераспределительный, или функциональный, дефицит железа, сопровождающийся снижением доставки железа к эритробластам костного мозга, нарушению эритропоэза и развитию анемии.

Предполагается, что активация макрофагов при хронических воспалительных заболеваниях приводит к продукции провоспалительных цитокинов, которые способны повышать синтез ферритина и подавлять экспрессию гена эритропоэтина.

В периферической крови отмечается умеренная гипохромная анемия, умеренное снижение гемоглобина, снижение сывороточного железа, ОЖСС, трансферина, коэффициент «насыщение трансферрина железом» (НТЖ) и повышение содержания сывороточного ферритина.

Порфиринодефицитные анемии

Сходными по механизму развития с железодефицитными анемиями являются **порфиринодефицитные (сидероахрестические, греч. achrestos – бесполезный, тщетный) анемии**. Они развиваются при нарушении включения железа в гем из-за низкой активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, которые входят в состав гема. Порфирины также являются обязательными компонентом каталазы, пероксидаз, цитохромов, а также миоглобина. Порфиринодефицитные анемии могут быть наследственными (сцепленные с X-хромосомой или аутосомой) и приобретенными (интоксикация свинцом, дефицит витамина В₆). Нарушение включения железа в гем приводит к увеличению уровня железа в плазме крови (до 80-100 мкмоль/л) и накоплению его в печени, надпочечниках, поджелудочной железе, яичках, что нарушает их функции. НТЖ достигает 100%.

Лечение железодефицитных анемий должно быть направлено на устранение нарушения поступления и всасывания железа в организм, лечебное питание, восполнение депо железа и проведение противорецидивной (поддерживающей) уровень железа в организме терапии. Среди препаратов железа лучше всего ис-

пользовать сульфат железа (по 200 мг три раза в сутки перед едой). При железоперераспределительных анемиях препараты железа не назначаются.

Витамин В₁₂-дефицитная анемия

Особое место занимает анемия, связанная с дефицитом витамина В₁₂ (суточная потребность около 1 мкг, в дневной рацион – 10-15 мкг), относящаяся к анемиям, возникающим вследствие дефицита кровеобразующих факторов.

Витамин В₁₂-дефицитная анемия (болезнь Аддисона-Бирмера, пернициозная, злокачественная) впервые описана Аддисоном (1849 г.), затем Бирмером (1872 г.). В продуктах питания цианокобаламин, или «внешний фактор Кастла» связан с белком.

В желудке витамин В₁₂ освобождается от белка и связывается с синтезируемым париетальными клетками гликопротеином – «внутренним фактором Кастла», что позволяет образовавшемуся комплексу всасываться в тонкой кишке. В крови витамин соединяется с транспортными белками транскобаламинами (рис. 17).

Большая часть витамина связывается с транскобаламином I, в соединении с которым он неактивен, а также связывается с транскобаламином II, который с током крови транспортирует витамин в печень, костный мозг, головной мозг и другие органы и с транскобаламином III, функция которого неизвестна.

Запасы витамина В₁₂ в организме находятся в печени, составляют около 2-5 мг. При прекращении экзогенного поступления цианокобаламина их достаточно на 3-6 лет.

Основными причинами В₁₂-дефицитных анемий являются нарушение поступления витамина в организм вследствие вегетарианского питания и рождения от матерей с дефицитом витамина В₁₂; нарушение усвоения витамина В₁₂ в организме вследствие рака и хронических атрофических заболеваний желудка и тонкого кишечника, состояниях после резекции данных органов, токсического действия высоких доз этанола на слизистую желудка, врожденного нарушения продукции «внутреннего фактора Кастла», «конкурентного» использования цианокобаламина паразитами (широкий лентец, власоглав) и микроорганизмами; нарушение транспорта витамина В₁₂ из-за снижения образования транскоба-

ламина, или появления антител к нему; повышенный расход витамина вследствие многоплодной беременности, гемолитической анемии, злокачественных новообразований; снижение запасов витамина В₁₂ вследствие цирроза печени; нарушения усвоения витамина костным мозгом (эритромиелоз).

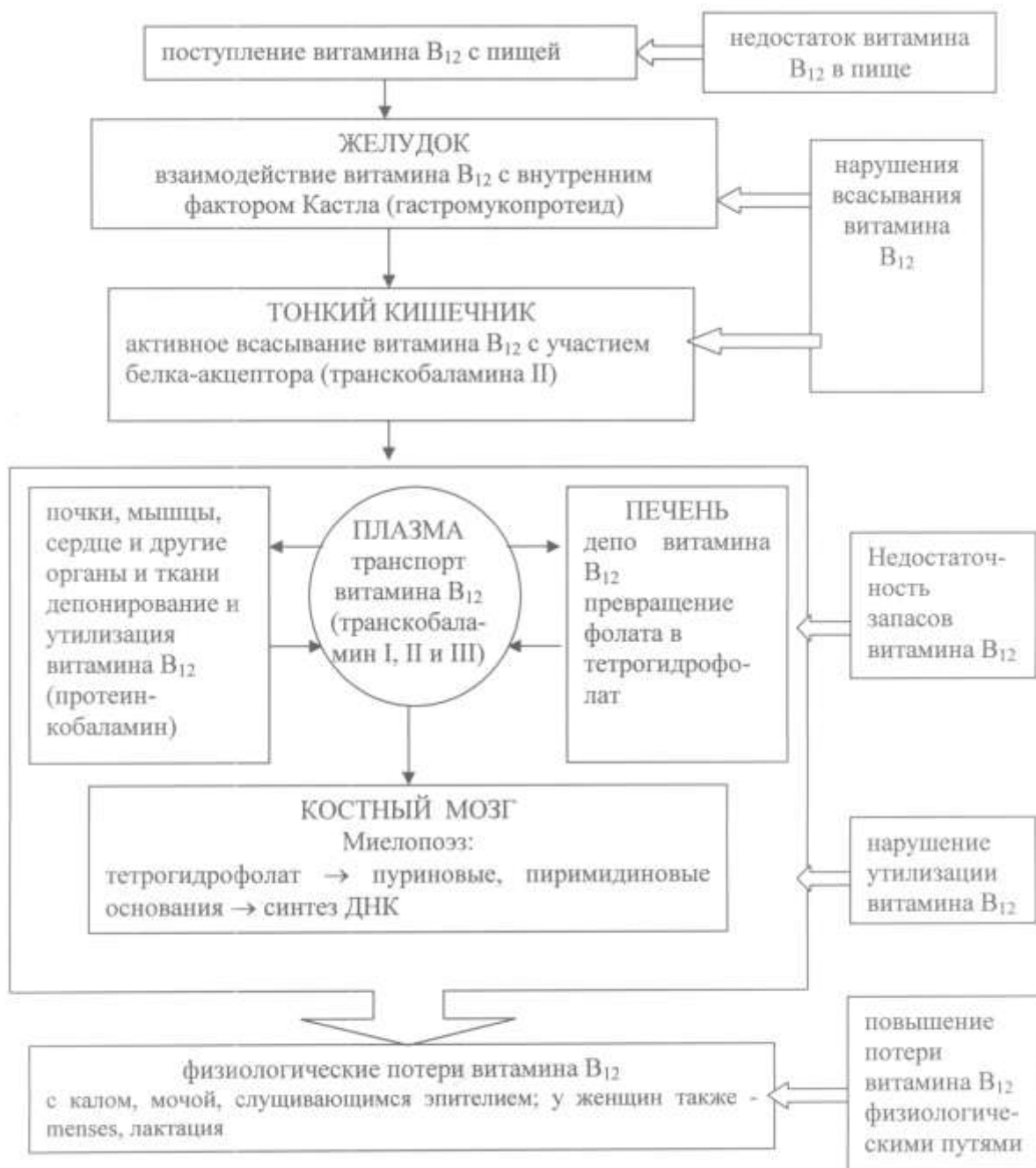


Рис. 17. Обмен витамина В₁₂ и патогенез В₁₂-дефицитных анемий

Витамин В₁₂ имеет две коферментные формы: метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в обеспечении нормального (эритробластического) кроветворе-

ния в результате образования из фолиевой кислоты (фолат) тетрагидрофолиевой (тетрагидрофолата), необходимой для образования тимидинмонофосфата, синтеза глутаминовой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований. Тимидинмонофосфат включается в ДНК эритрокариоцитов, обеспечивая нормобластический тип кроветворения в красном костном мозге, а также в ДНК других быстропролиферирующих клеток (эпителий кишечника, семенников).

Другая коферментная форма 5-дезоксаденозилкобаламин регулирует синтез жирных кислот, катализируя превращение метилмалоновой кислоты в янтарную (сукциниловую) кислоту, которая необходима для образования миелина.

Недостаток витамина В₁₂ приводит к нарушению синтеза и структуры ДНК, что уменьшает количество митозов в эритропоэзе (рис.18). В результате клетки эритроидного ростка увеличиваются в размерах (мегалобласты и мегалоциты), резко уменьшается их количество и продолжительность жизни из-за низкой резистентности (рис.19).

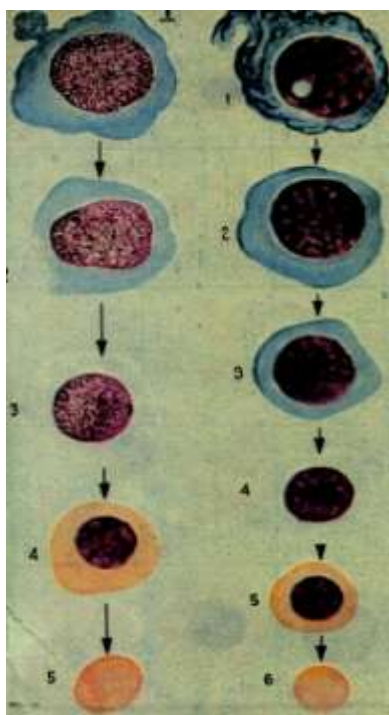


Рис. 18. Нормальный (эритробластический тип кроветворения (справа) и патологический (мегалобластический) – слева.

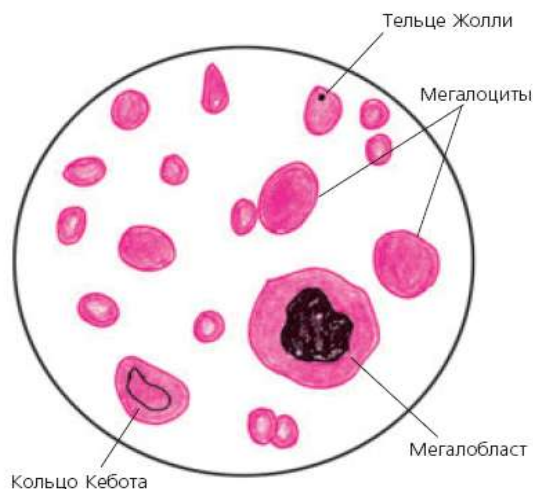


Рис. 19. Картина крови при В₁₂- и фолиеводефицитной анемии

Одновременно нарушается созревание клеток других ростков гемопоэза (мегакариоцитарного, миелоцитарного, лимфоцитарного), что приводит к тромбоцитопении и лейкопении.

При B_{12} -дефицитной анемии в результате тяжелого функционального поражения костного мозга вследствие авитаминоза B_{12} регенерация эритроцитов протекает по мегалобластическому типу кроветворения (рис.18). При этом родоначальником новообразованных эритроцитов является мегалобласт, который при дальнейшем созревании превращается в зрелую безъядерную клетку – мегалоцит. Мегалобласты и мегалоциты обнаруживаются при B_{12} -дефицитной анемии не только в костном мозге, но и в крови. Нормоциты, наоборот, встречаются в крови при анемии Бирмера исключительно редко.

Мегалобласты представляют собой крупные клетки в 2-4 раза больше эритробласта. Цитоплазма их нередко гиперхромна, ядро – относительно большое с нежной сетевидной структурой, бедное хроматином. При созревании мегалобласта ядро не выталкивается, в отличие от нормобласта, а распадается на фрагменты, часть которых выталкивается из клетки, а часть лизируется. Поэтому в цитоплазме мегалобластов часто видны тельца Жолли (остатки ядер) и остатки нуклеолеммы (кольца Кебота). Тельца Жолли представляют собой точечные включения в цитоплазме эритроцита, окрашивающиеся по Романовскому-Гимза в яркокрасный цвет, обычно их не более 1-2 в эритроците. Кольца Кебота представляют тонкие колечки или фигуры в виде восьмерки и окрашиваются по методу Романовского-Гимза в красный или синий цвет. Характерно ассинхронное созревание ядра и цитоплазмы.

После исчезновения ядра из мегалобласта образуется мегалоцит. Мегалоцит отличается от нормоцита большей величиной (диаметр его равен 12-20 мкм) и более интенсивной окраской (гиперхромия), что соответствует высокому цветовому показателю крови. Гиперхромия отличает мегалоциты от макроцита.

Витамин B_{12} -дефицитные анемии отличаются очень низким содержанием эритроцитов ($1,0-0,8 \times 10^{12}$ /л) и гемоглобина (50-25 г/л). Цветовой показатель превышает норму, достигая 1,4-1,8 (гиперхромная анемия). В периферической крови характерно наличие мегалобластов и мегалоцитов, в эритроцитах телец Жолли и колец Кебота, анизоцитоза и пойкилоцитоза, лейкопении, тромбо-

цитопении. Отмечается наличие нейтрофилов с пиперсегментированным ядром. Количество ретикулоцитов обычно снижено.

Вследствие нарушения регенераторной способности костного мозга при витамин В₁₂-дефицитных анемиях развиваются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (глоссит и формирование «полированного» языка вследствие атрофии его сосочков (атрофический глоссит Гунтера, стоматит, гастроэнтероколит), которые обусловлены нарушением деления и созревания эпителиоцитов слизистой (рис. 19).

Для дефицита витамина В₁₂ характерно также наличие неврологического синдрома, вызванного нарушением образования миелина дорзальных и латеральных канатиков спинного мозга, включающего признаки фуникулярного миелоза (шаткая походка, парестезии, болевые ощущения); психические расстройства (бред, галлюцинации). Неврологический синдром обусловлен дефицитом 5-дезоксаденозилкобаламина, накоплением метилмалоновой кислоты и недостатком янтарной кислоты.

Лечение анемий состоит в назначении внутримышечных инъекций этого витамина (по 1 мг, инъекции повторяют каждые 2-3 дня, пока не будет сделано 6 инъекций). Затем проводят по одной инъекции раз в три месяца, пока не будет устранена причина дефицита витамина В₁₂.

Фолиеводефицитные анемии

Соединения фолиевой кислоты (фолаты, фолацин) содержатся в большом количестве в печени, мясе, дрожжах, шпинате. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 100-400 мкг. При дефиците поступления запасы ее в организме (5-20 мг) исчерпываются в течение 3-4 мес. Всасывается фолиевая кислота в основном в верхнем отделе тонкой кишки.

Коферментная форма фолиевой кислоты – тетрагидрофолиевая – необходима для образования тимидинмонофосфата, синтеза глутаминовой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований, участвует в нейрофизиологии мозга.

Причинами дефицита фолиевой кислоты может быть: плохое питание (диета, бедная зеленью, свежими фруктами, овоща-

ми), нарушение всасывания фолатина (кишечная мальабсорбция, алкоголизм, прием барбитуратов, гастрэктомия), повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, кормление грудью, болезни кожи, гемобластозы), блокирование перехода фолиевой кислоты в тетрагидрофолат под влиянием аминоптерина, метотрексата (ингибиторы дигидрофолатредуктазы). Дефицит фолиевой кислоты приводит к аналогичным изменениям в крови и желудочно-кишечном тракте, которые наблюдаются при витамин В₁₂-дефицитной анемии.

Установлено, что витамины В₁₂ и фолиевая кислота участвуют в реметилировании гомоцистеина в аминокислоту метионин (рис.20). Дефицит этих витаминов приводит к увеличению концентрации гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение и активацию эндотелиальных клеток, что способствует развитию атеросклероза, инфаркта миокарда, тромбоза.

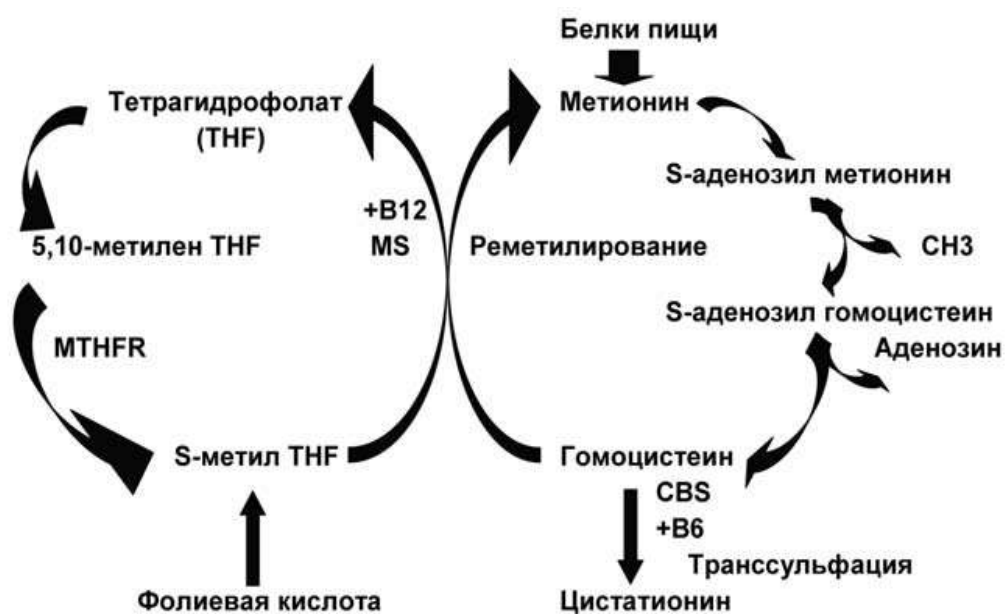


Рис. 20. Метаболизм гомоцистеина.

MTHFR – метилентетрагидрофолат-редуктаза, MS – метионин-синтаза,
CBS – цистатионин-β-синтаза

Лечение дефицита фолиевой кислоты состоит в назначении фолиевой кислоты (5 мг/день на протяжении 4-х месяцев, затем режим изменяют – либо 5 мг фолиевой кислоты раз в неделю, либо 400 мкг – ежедневно).

Развитие мегалобластических анемий возможно не только по причине дефицита витамина В₁₂ и (или) фолиевой кислоты, но

также в результате нарушения синтеза пуриновых или пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Причиной этих анемий обычно является наследуемое (как правило, рецессивно) нарушение активности ферментов, необходимых для синтеза фолиевой, оротовой, адениловой, гуаниловой и, возможно, некоторых других кислот. В результате этого нарушаются структура ДНК и заключенная в ней информация по синтезу полипептидов, что ведет к трансформации нормобластического типа эритропоэза в мегалобластический. Проявления указанных анемий в большинстве своем такие же, как при витамин В₁₂-дефицитной анемии.

Другие виды дефицитных анемий

В основе развития анемий может быть также дефицит меди, цинка (входит в состав карбоангидразы) и др.

Медь – второй после железа по значению гемопоэтический микроэлемент. Медь (кофактор полифенолоксидазы, тирозиназы, цитохромоксидазы, лактазы, моноаминооксидазы) необходима для эритропоэза и, вообще, – миелопоэза. Участвует в стимуляции созревания ретикулоцитов путем активации цитохромоксидазы, а также модуляции захвата железа трансферрином, что необходимо для включения железа в гем, ускоряя синтез гемоглобина и участвуя в синтезе железопорфиринов.

В развитии эритрона принимают участие никель, молибден, которые входят в состав ферментов пуринового обмена, марганец – в состав аминоксил-т-РНК-синтетаз, селен – в состав антиоксидантной системы. Важное значение в развитии эритрона имеют незаменимые аминокислоты (гистидин, изолейцин, триптофан, лизин). При их дефиците нарушается эритропоэз.

Витамин В₂ участвует в функционировании эритроцитарной глутатионредуктазы, предохраняющей эритроциты от аутоокисления. Арибофлавиноз проявляется анемией, особенно характерной для недоношенных и грудных детей.

Витамин В₆ используется как кофактор дегидрогеназы δ-аминолевулиновой кислоты, участвующей в начальных этапах синтеза гема, а также некоторых других ферментах порфирино-

вого обмена. При алкоголизме из-за ускорения разрушения витамина В₆ вследствие действия ацетальдегида на активность фермента оксидазы отмечается нарушение утилизации железа костным мозгом, сидеробластическая анемия, гемохроматоз.

Витамин Н, как кофермент карбоксилаз, а также **витамин С** – компонент редокс-системы глутатиона влияют на резистентность эритроидных клеток к аутоокислению и при их дефиците может наблюдаться анемия смешанного патогенеза.

Витамин Е участвует в сдерживании процесса эритродиэреза, вызываемого активными кислородными радикалами.

Гипо-, а- и метапластические анемии

Анемии, вызванные нарушением образования эритроцитов вследствие преимущественного повреждения либо стволовых клеток либо клеток-предшественниц миелопоэза и/или эритропоэтинчувствительных клеток, называются **гипо- или апластическими анемиями**.

Наследственные апластические анемии:

- *Панцитопения* (с врожденными пороками развития – тип Фанкони; без врожденных пороков развития – тип Эстрена-Дамешека)
- *С парциальным поражением эритроидного ростка* (Блекфена-Даймонда).

Гипо- и апластические анемии развиваются вследствие повреждения стволовых клеток и подавления миелопоэза в костном мозге либо из-за наследственных дефектов гемопоэтических клеток (первичные) либо при воздействии на костный мозг физических, химических, биологических факторов (вторичные, или приобретенные анемии).

При наследственной апластической анемии (**анемия Фанкони**), характеризующейся врожденными соматическими аномалиями, наблюдается дефект гемопоэтических клеток, наследуемый по аутосомно-рецессивному механизму, вследствие которого нарушаются процессы репарации ДНК.

Физические (ионизирующее излучение), химические (левомицетин, бутадиион, цитостатики, бензол, мышьяковистые соединения, инсектициды), биологические (вирусы, антиэритроцитарные антитела и цитотоксические Т-лимфоциты) факторы вызывают гипоплазию костного мозга, нарушают синтез ДНК, белка в стволовых клетках вследствие изменения физико-химического микроокружения стволовых клеток либо отмены иммунологической толерантности.

Вследствие нарушения пролиферация стволовых клеток и образования зрелых форменных элементов периферической крови развивается **панцитопения**. Содержание гемоглобина в эритроцитах близко к норме (нормохромная анемия), однако общее содержание Hb резко снижено (до 20-30 г/л). Количество ретикулоцитов снижено или они отсутствуют (гипо- или арегенераторная анемия). В настоящее время термин апластическая анемия употребляется для панцитопений со сниженной функциональной способностью гипопластического, замещенного жиром костного мозга. При этом выявляются следующие синдромы, связанные с недостаточностью миелопоэза:

- анемический синдром (количество гемоглобина падает до 20-30 г/л),
- гемолитический синдром,
- геморрагический синдром,
- инфекционно-септический синдром.

Клинически выявляются признаки гипоксии (недомогание, слабость, гиподинамия, головная боль, быстрая утомляемость), тромбоцитопения и снижение свертываемости крови (кровоточивость), лейкопения (склонность к развитию инфекционных процессов).

У младенцев может наблюдаться приобретенная транзиторная апластическая анемия с парциальным поражением эритропоэза.

Анемии, развивающиеся при вытеснении клеток нормально-го эритропоэза опухолевыми вследствие лейкозов либо метастазов в костный мозг, носят название **метастатических**.

Анемии при хронических заболеваниях

Анемии при хронических заболеваниях характеризуются неспособностью костного мозга гиперплазираться и увеличивать эритроидную массу в достаточной мере соответственно степени анемии. Основными причинами являются хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, пангипопитуитаризм, белковое голодание.

В патогенезе анемии при хронической почечной недостаточности имеет значение дефицит эритропоэтина, укорочение продолжительности жизни эритроцитов, токсическое влияние на эритроциты продуктов азотистого обмена, кровопотери, обусловленные дефектом тромбоцитов. Важную роль в развитии нефрогенной анемии играют ингибиторы эритропоэтина – ФНО- α , ИЛ-1, γ -интерферонов, секретируемые активированными макрофагами. В периферической крови выявляется нормохромная, реже гипохромная нормоцитарная анемия. Количество ретикулоцитов обычно нормальное или незначительно снижено.

Гемолитические анемии

Большую группу анемий составляют **гемолитические анемии (ГА)**. Главным патогенетическим фактором в возникновении этого вида анемий является укорочение срока жизни эритроцитов и преобладание процесса разрушения эритроцитов над их продукцией. При развитии гемолитической анемии продолжительность жизни эритроцитов сокращается до 15 дней и меньше. Гемолитические анемии чаще встречаются в детском возрасте.

В нормальном организме постоянно происходит физиологическое разрушение эритроцитов, вследствие их естественного старения. Продолжительность жизни эритроцитов составляет в среднем 120 дней. Основная масса эритроцитов (90 %) разрушается путем фагоцитоза макрофагами селезенки, печени и красного костного мозга (внутриклеточный гемолиз), рис. 21–22. При этом гемоглобин подвергается превращению в билирубин, а затем в уробилин и стеркобилин и выводится с мочой и калом. Остальная часть эритроцитов (10 %) распадается непосредственно в кровотоке (внутрисосудистый гемолиз). Освобожденный гемо-

глобин при этом связывается с белком плазмы – гаптоглобином, а затем этот комплекс разрушается макрофагами печени и селезенки.

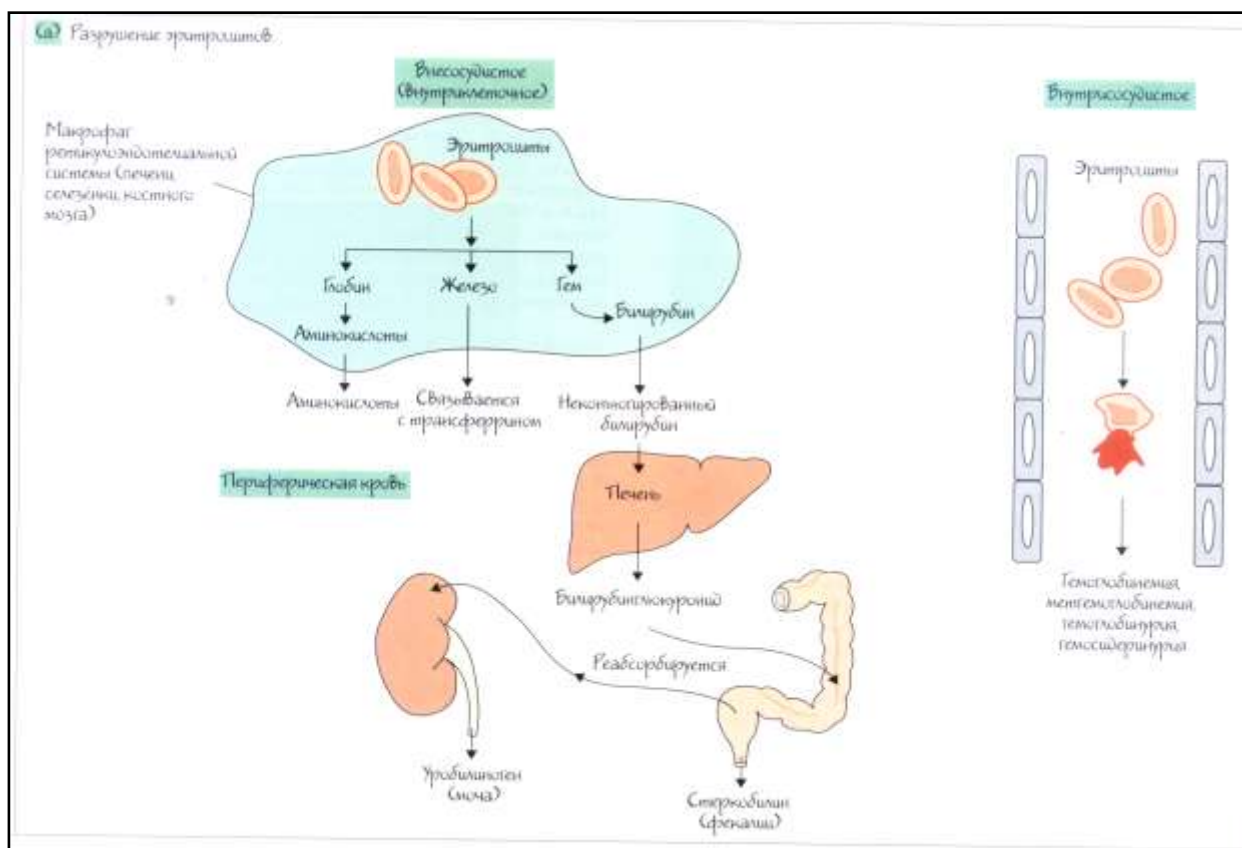


Рис. 21. Разрушение эритроцитов

Преждевременное разрушение эритроцитов осуществляют преимущественно клетки системы мононуклеарных фагоцитов (внутриклеточный гемолиз). В некоторых случаях лизис эритроцитов усиливается в сосудистом компартменте (внутрисосудистый гемолиз). При большинстве приобретенных гемолитических анемий имеет место усиленный внутрисосудистый гемолиз вследствие действия экзоэритроцитарных факторов, тогда как наследственные формы чаще имеют усиленный внутриклеточный гемолиз, обусловленный эндоэритроцитарными причинами.

При активации внутрисосудистого гемолиза в крови увеличивается количество свободного гемоглобина выше 0,04 г/л или 4 мг%. При этом гемоглобин быстро связывается с β_2 -глобулиновым белком гаптоглобином, образуя комплекс, что приводит к снижению уровня гаптоглобина в сыворотке крови

(гипогаптоглобинемия). Гемоглобин, несвязанный с гаптоглобином, превращается в метгемоглобин.

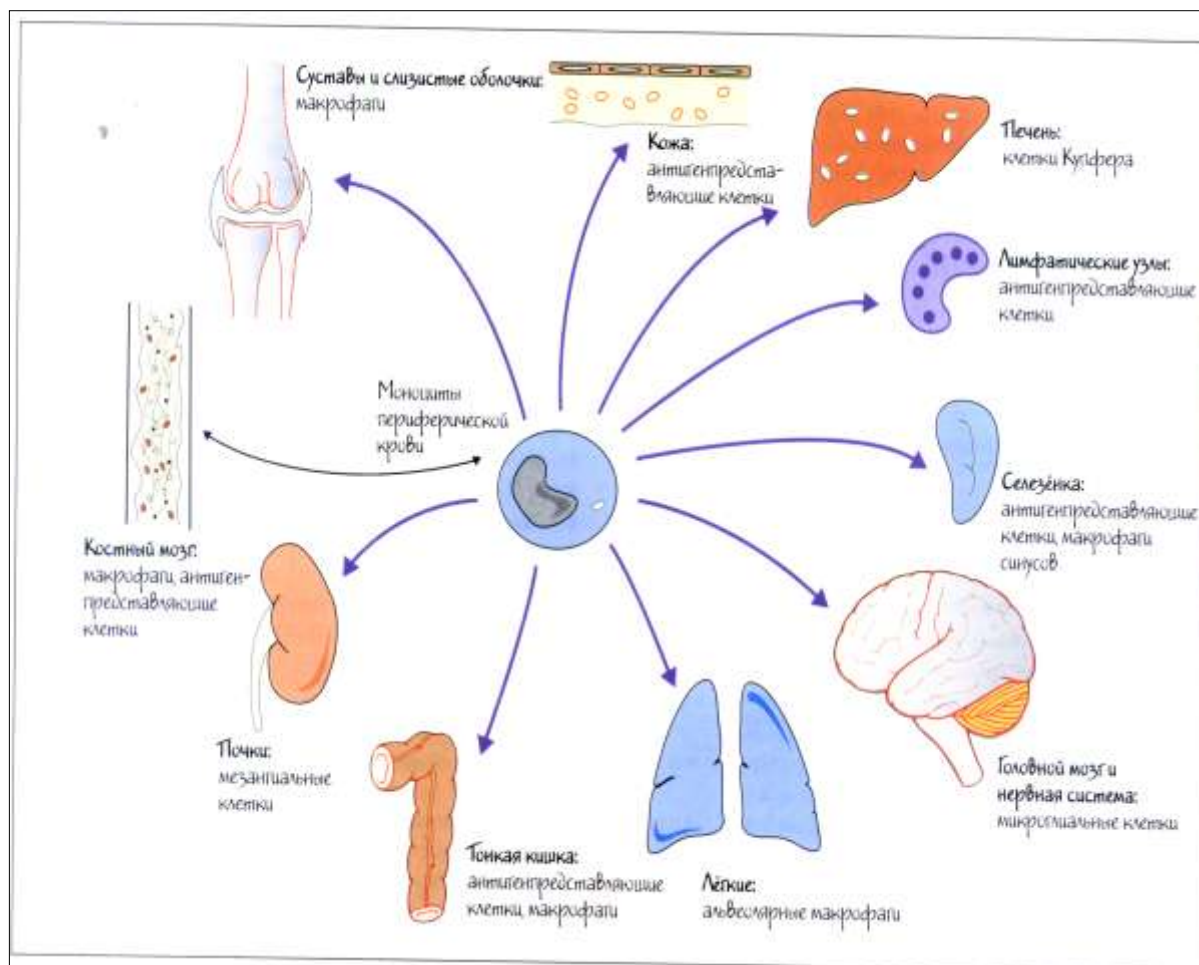


Рис. 22. Мононуклерно-фагоцитарная система

При внутрисосудистом гемолизе может повышаться уровень метальбумина, соединения, образованного свободными группами гема из метгемоглобиновых комплексов и альбумином.

При патологическом внутрисосудистом гемолизе гаптоглобинсвязывающая способность истощается, и гемоглобин выделяется через почки с мочой, окрашивая ее в красно-коричневый цвет. Реабсорбированный гемоглобин, превращаясь в гемосидерин, вызывает гемосидероз почечных канальцев. Вследствие инициирования трехвалентным железом свободно-радикального окисления развивается некробиоз канальцевого эпителия и его слипчивание в мочу, страдает функция почек.

При внутриклеточном гемолизе возрастает уровень преимущественно неконъюгированного билирубина (> 17 мкмоль/л), стеркобилина кала и уробилина мочи. При этом гемолитические

анемии сопровождаются желтухой, т.е. характерным окрашиванием склер, слизистых, кожи пациента вследствие избытка в крови и отложения в тканях непрямого билирубина (при превышении уровня общего билирубина 85,5 мкмоль/л). Избыток билирубина экскретируется ЖКТ в виде стеркобилина, придающего фекалиям темный цвет. Повышается вероятность образования в желчном пузыре и желчных протоках пигментных камней (холелитиаз).

Таблица 10. Сравнительная характеристика внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза

Признаки гемолиза	Внутриклеточный	Внутрисосудистый
локализация гемолиза	мононуклеарная фагоцитарная система	сосудистая система
патогенетический фактор	аномалии формы эритроцитов	ферментопатии эритроцитов, гемолизины
гепатоспленомегалия	значительная	незначительная
морфологические изменения эритроцитов	микросфероцитоз, овалоцитоз, мишеневидные, серповидноклеточные и др.	как правило, отсутствуют
локализация гемосидероза	селезенка, печень, костный мозг	канальцы почек
лабораторные признаки гемолиза	билирубинемия, повышение стеркобилина в кале, уробилина в моче, гипогаптолобинемия	гемоглобинемия, гемоглобинурия, гемосидеринурия, увеличение уровня ЛДГ более 70-240 МЕ/мл, билирубинемия, гипогаптолобинемия

По цветовому показателю гемолитические анемии являются чаще – гипо- или нормохромными, реже – гиперхромными из-за увеличения в крови свободного гемоглобина. По регенераторной способности ГА относятся к регенераторным и гиперрегенераторным анемиям с нормобластическим типом кроветворения. При хронических гемолитических анемиях эритропоэз может возрасти в 5-7 раз, если нет недостатка в поставке железа и незаменимых аминокислот. В этом случае жир костного мозга замещается эритроидными клетками, и неактивный «желтый» костный мозг становится «активным» красным. Костный мозг спо-

собен компенсировать 6-7 кратное укорочение жизни эритроцитов, т.е. для снижения численности эритронов вследствие ускоренной гибели эритроцитов, необходимо, чтобы эритроцит жил менее 18 дней.

Для острых ГА характерна интоксикация продуктами гемолиза с развитием интоксикационного синдрома, который характеризуется резким подъемом температуры, гемоглобинурией, острой почечной недостаточностью, гиперкалиемией с аритмическими нарушениями, тромбо-геморрагическим синдромом, шоком вследствие развития системного воспалительного ответа.

Усиленный хронический гемолиз характеризуется чаще слабый желтухой, характерными изменениями лица (*facies hemolytica*) в виде увеличения мозгового черепа с лобными и теменными выступами, выступающими скуловыми костями с уплощением носа, широко поставленными глазами, неправильным прикусом зубов. Деформация костей при хронических ГА обусловлена гиперплазией и гиперфункцией красного костного мозга. Во многих случаях отмечается спленомегалия, гепатомегалия вследствие экстрамедуллярного гемопоэза.

Для хронических ГА характерны хронические язвы нижних конечностей вследствие микроэмболии агрегатами эритроцитов.

Течение многих хронических анемий является кризовым, т.е. на фоне хронически усиленного гемолиза под влиянием различных факторов происходят резкие изменения картины крови с обострением основной симптоматики или присоединением новых проявлений. Кризы могут возникать спонтанно либо под воздействием лечения или вирусных инфекций.

Возможно возникновение также апластических, мегалобластических, окклюзионных и секвестрационных кризов.

Апластические кризы обусловлены внезапной недостаточностью костного мозга, чаще вследствие вирусной инфекции (парвовирус В₁₉ – возбудитель инфекционной эритемы новорожденных. Подозрением на апластический криз является утрата ретикулоцитоза и гипохромии.

Причиной мегалобластических кризов является вторичный дефицит фолатов из-за усиленного эритропоэза и потерь фолатина (производного фолиевой кислоты) с мочой. В отличие от классической ГА утрачивается ретикулоцитоз и приобретает гиперхромность.

Механизм окклюзионного криза связан с гипоксической или стрессорной провокацией агрегации ненормальных эритроцитов и соответствующими микроциркуляторными нарушениями в различных органах (легкие, селезенка, почки, мозг). При секвестрационном кризе развивается внезапная спленомегалия вследствие переполнения органа кровью.

Кривая Прайс-Джонса сдвигается вправо вследствие повышенного образования молодых эритроцитов.

По этиологии различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) гемолитические анемии.

Наследственные гемолитические анемии

Наследственные гемолитические анемии относятся к эндоэритроцитарным ГА и согласно классификации Стокмена (1992) возникают в результате наследования:

- 1) дефектов структуры мембран эритроцитов (мембранопатии, или эритроцитопатии);
- 2) патологических типов гемоглобинов (гемоглобинопатии);
- 3) дефицита ферментов (ферментопатии, или энзимопатии).

К **мембранопатиям** относятся гемолитические анемии, обусловленные генетическим дефектом белковой или липидной структуры мембраны, цитоскелета эритроцитов. Клеточная мембрана эритроцита состоит из двойного липидного слоя, на ее поверхности экспрессированы антигены. Цитоскелет эритроцитов состоит из спектрина, актина, белка полос 4.1, 4.2 и анкирина (рис. 23). Цитоскелет обеспечивает эритроциту двояковогнутую форму и необходимую деформируемость, что позволяет ему проходить через отверстия диаметром 2,5-3 мкм.

Наследственные дефекты спектрина и ассоциированных с ним белков (например, анкирина) сопровождаются увеличением риска нарушения целостности мембраны в условиях выраженной гипоксии, сопряженной с дефицитом АТФ и увеличением содержания катионов кальция в клетках.

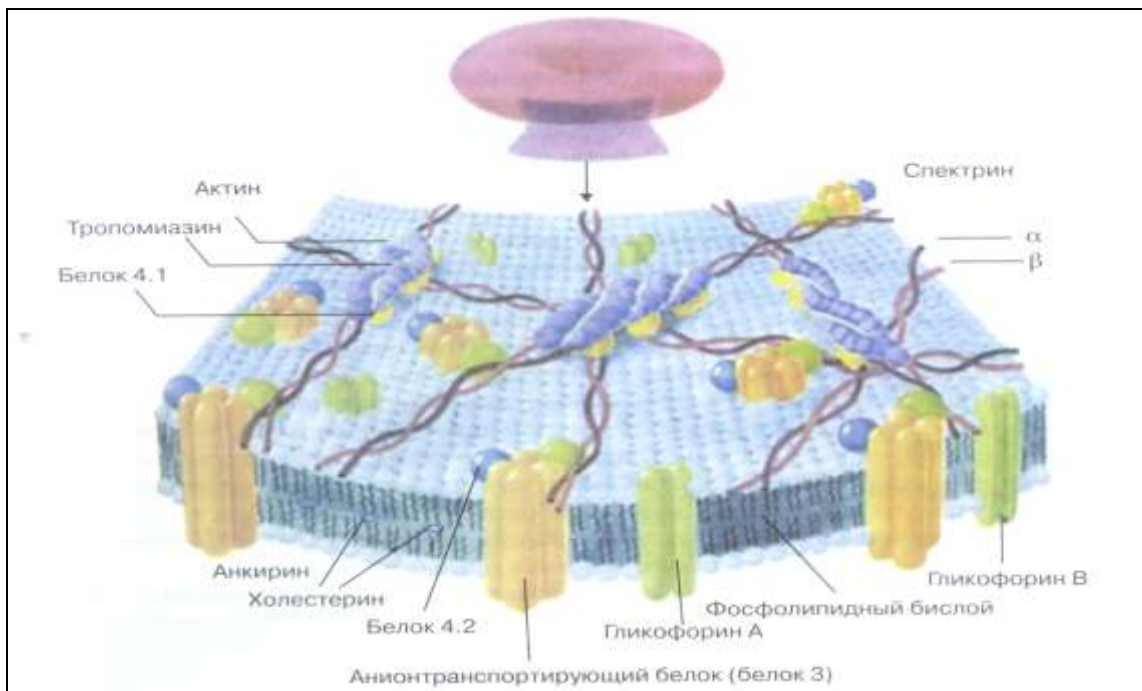


Рис. 23. Схематическое изображение внутренней стороны мембраны эритроцита с сетью миофиламентных белков, формирующих цитоскелет

К белковозависимым мембранопатиям относят наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара), эллиптоцитоз (овалоцитоз), стоматоцитоз; к липидозависимым мембранопатиям – наследственный акантоцитоз.

- **Болезнь Минковского-Шоффара** (микросфероцитоз) – вторая по распространенности среди всех наследственных ГА наследуется аутосомно-доминантно и встречается только среди представителей белой расы. Мембранопатия обусловлена снижением содержания и изменением структуры примембранных белков эритроцитов (спектрина и анкирина), нарушением взаимодействия их с другими белками мембраны эритроцита, что приводит к повышению ее проницаемости, гипергидратации клеток. Реже болезнь вызвана дефектами других подмембранных белков цитоскелета – протеина 4.2 и белка третьей полосы. Эритроциты приобретают сферическую форму, при этом уменьшается их диаметр (до 5,4 мкм) – развивается микросфероцитоз (рис.24), уменьшается осмотическая стойкость.

Снижение деформируемости микросфероцитов приводит к их внутриклеточному гемолизу (в синусоидах селезенки) развивается спленомегалия. Продолжительность жизни микросферо-

цитов составляет 8-15 суток. Это заболевание является одной из важнейших причин врожденной гемолитической желтухи.

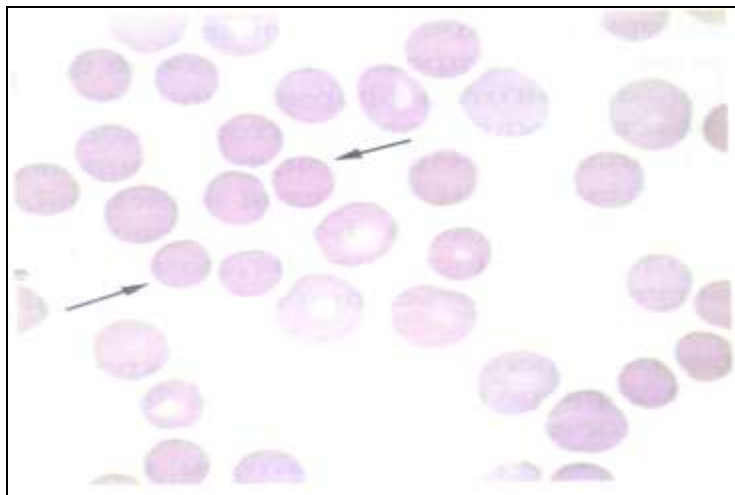
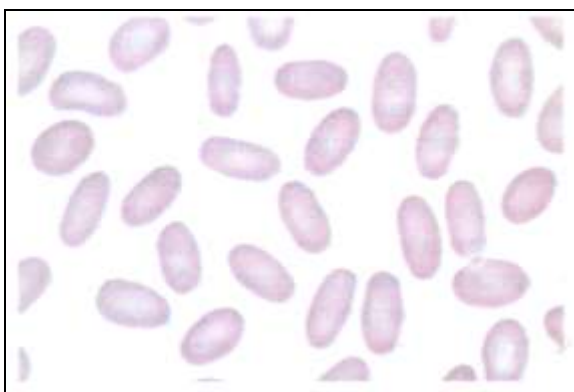
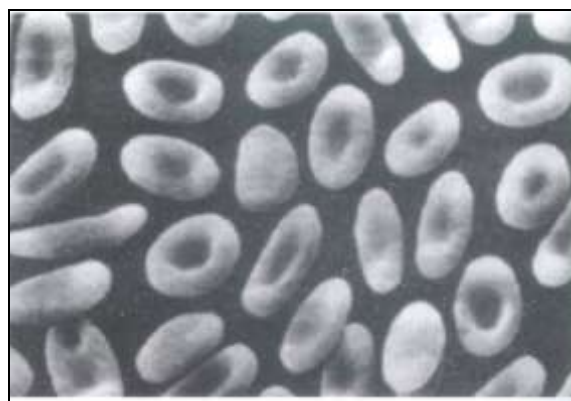


Рис. 24. Микроферцитоз. Болезнь Минковского-Шоффара

- *Эллиптоцитоз* (овалоцитоз) также наследуется аутосомно-доминантно. Мембранопатия обусловлена дефектом мембранного белка 4.1. Образуются эритроциты овальной или эллиптической формы (до 25-75 % от общего количества эритроцитов) (рис.25, 26).



**Рис. 25. Овалоцитоз.
Периферическая кровь**



**Рис. 26. Овалоцитоз.
Сканирующая электронная
микроскопия**

- **Стоматоцитоз** наследуется аутосомно-доминантно. В основе заболевания лежит нарушение структуры мембраны. Эритроциты в центре содержат неокрашенный участок в виде светлой полосы, напоминающей рот (от греч. stoma – рот) (рис.27).

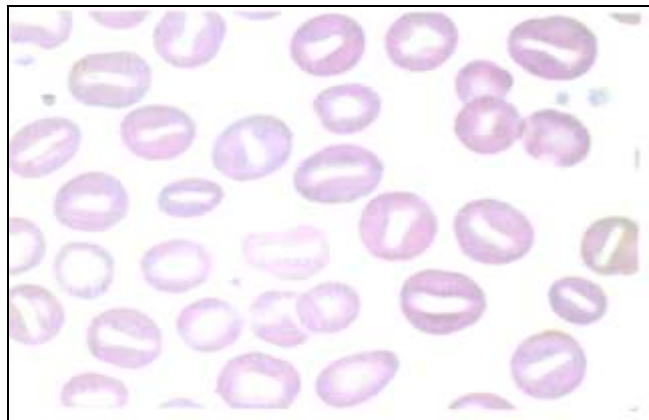


Рис.27. Стоматоцитоз

- **Акантоцитоз** наследуется аутосомно-рецессивно. Заболевание связано с нарушением липидного обмена. Снижение содержания триглицеридов, фосфолипидов в крови отражается на липидном составе мембран. Нарушения в эритроцитах способствуют снижению текучести мембран и изменению их формы. Эритроциты приобретают выпячивания мембраны различного размера (шпоровидные клетки) (рис.28).

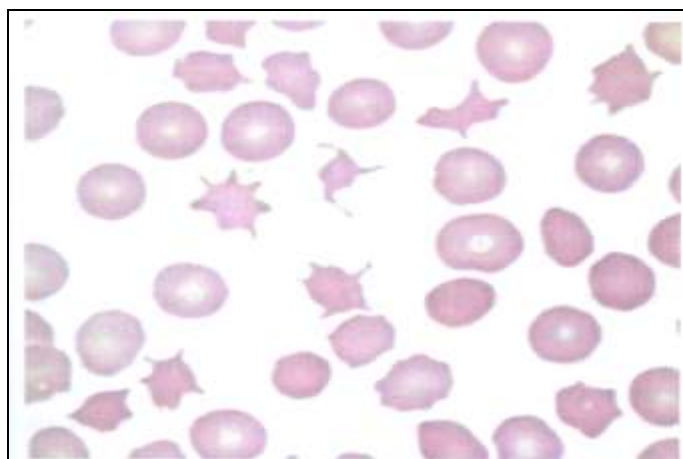


Рис. 28. Акантоцитоз

Этиология синдрома может быть разнообразной: от наследственной абеталипопротеинемии до приобретенных нарушений липопротеинового метаболизма – при печеночной недостаточности, стеаторее, авитаминозе Е и голодании.

В группу мембранопатий должна быть переквалифицирована **пароксизмальная ночная гемоглобинурия, или болезнь Маркиафава-Микели**, обусловленная дефектом мембраны эритроцитов, вследствие чего эритроциты приобретают повышенную чувствительность к действию комплемента. Проявляется ночной гемоглобинурией. Причиной является дефицит гликан-инозитолфосфатида – липополисахарида, обеспечивающего абсорбцию ингибиторов комплемента. Предполагается, что вследствие активации системы комплемента альтернативным путем под влиянием ацидоза и гиперкапнии во сне развивается гемолиз. В патологический процесс вовлекаются гранулоциты и тромбоциты.

Мембранопатии могут иметь приобретенный характер (при авитаминозе Е – липидной части).

Гемоглинопатии (гемоглинозы) возникают либо вследствие дефицита синтеза глобина, либо его структурной аномальности. Гемоглобин представляет собой гетеродимерный тетрамер, состоящий из двух цепей глобина типа α и двух цепей другого типа (β , γ или δ), соединенных с четырьмя молекулами гема.

К нормальным типам гемоглобина относятся: HbA ($\alpha_2\beta_2$ – основной гемоглобин взрослого, 97%), HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$ – минорный гемоглобин взрослого, 2%) и HbF ($\alpha_2\gamma_2$ – фетальный гемоглобин, 1%, рис.29).

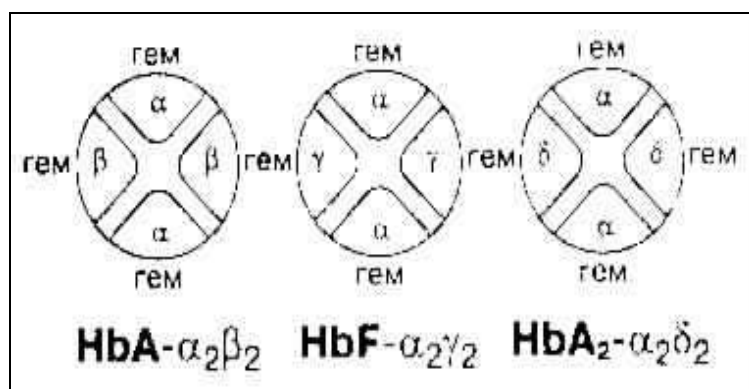


Рис. 29. Особенности структуры нормальных типов гемоглобина

Известно более 50 видов заболеваний с образованием патологических типов гемоглобинов. Выделяют две основные группы наследственных нарушений образования гемоглобина: одиночные аминокислотные замены в структуре глобина (серповидно-клеточная анемия) и уменьшение выработки глобиновых цепей одного или более типов (талассемия или средиземноморская анемия), рис. 30.

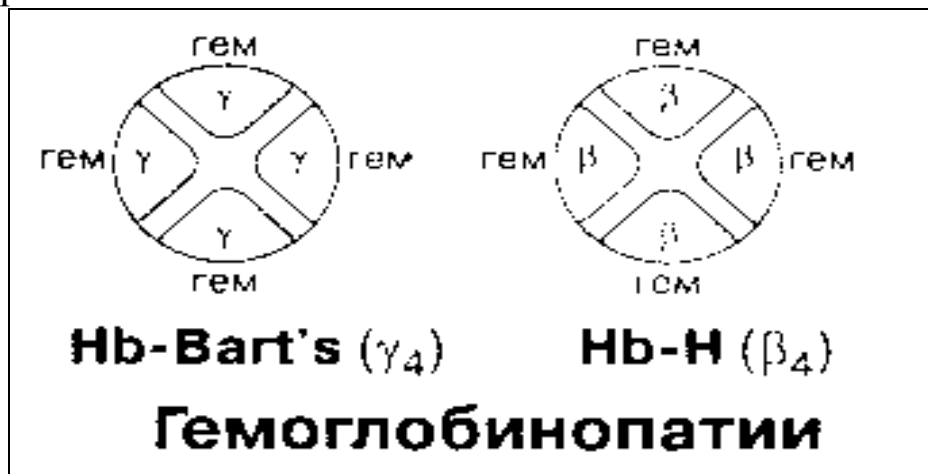
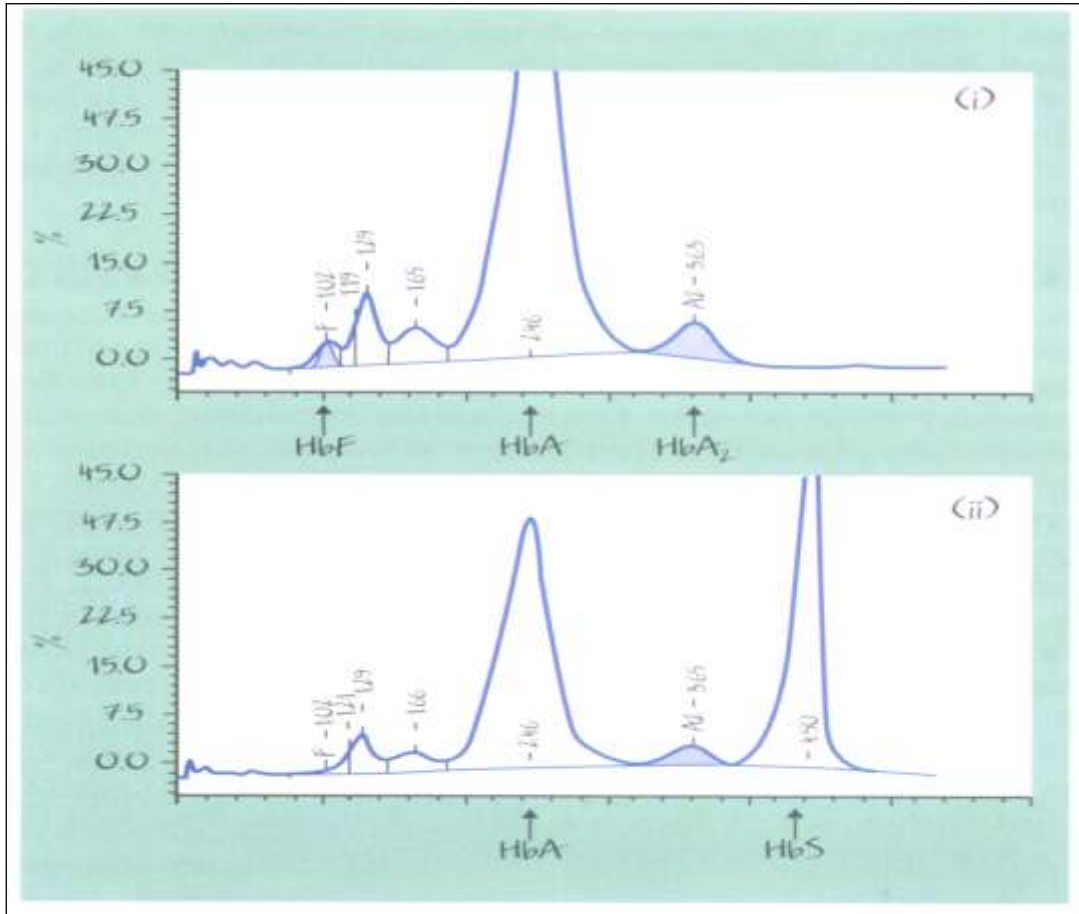


Рис. 30. Особенности гетерополимерной структуры гемоглобина, характерные для гемоглинопатий

Для наследственных гемоглинопатий характерна фетализация гемоглобина.

Серповидно-клеточная анемия (СКА) – заболевание, связанное с синтезом патологического гемоглобина S (рис. 31).

Гемоглобин S образуется в результате точечной мутации в гене β-цепи, приводящей к замене в 6-м положении глутаминовой кислоты на валин. Наследуется заболевание по типу неполного доминирования. Данная гемоглинопатия наиболее распространена у лиц, проживающих в «малярийном поясе» (Средиземноморье, Средняя Азия, Америка, Африка, центральная Индия), рис. 32. Гетерозиготы относительно устойчивы к малярийному плазмодию.



- i – Основную часть гемоглобинов крови больного с β -талассемией составляет HbA, но значительно увеличено содержание HbA₂ и HbF.
- ii- HbA и HbS у больного серповидноклеточной анемией.

Рис. 31. Высокоэффективная жидкостная хроматография

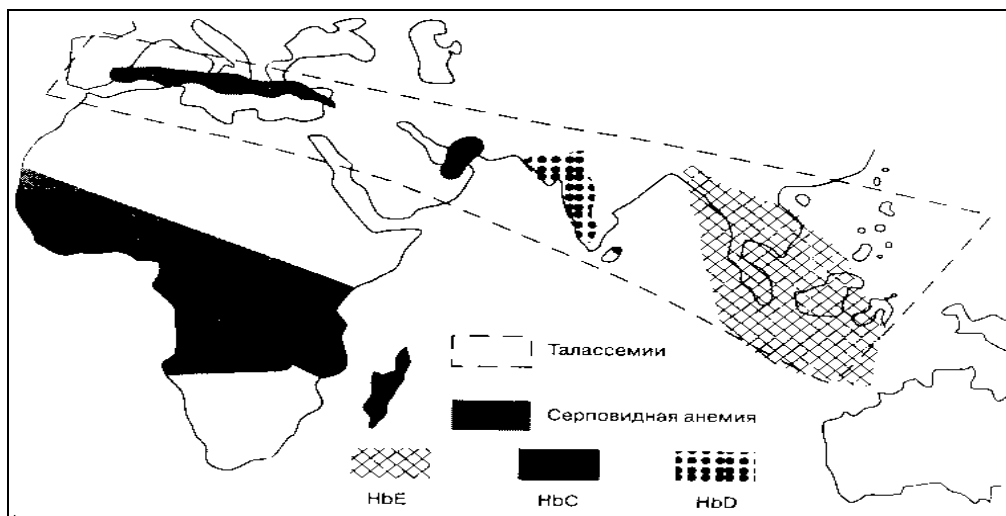


Рис. 32. Особенности медицинской географии серповидно-клеточной анемии и других гемоглинопатий

Свойства дезоксигенированных форм гемоглобинов А и S различны в концентрированных растворах: дезоксигенированный гемоглобин S в 50 раз менее растворим, чем HbA. Это лежит в основе временного образования внутри эритроцитов геля и серповидного изменения формы красных клеток при гипоксии ($pO_2 < 60$ мм рт.ст.), в основном в венозном русле.

Молекулы аномального гемоглобина агрегируют, превращаясь в кристаллы продолговатой формы, изменяя тем самым мембраны и форму эритроцитов (клетки похожи на серп – дрепаноциты) и приводя к гемолизу эритроцитов, рис.33. Средняя продолжительность жизни эритроцитов у больных гомозиготных по гемоглобину S составляет около 17 дней. Деформированные серповидные эритроциты, взаимодействуя с тромбоцитами, эндотелием, коагуляционными белками, вызывают нарушение микроциркуляции вплоть до обтурации сосудов.

Кровь гомозигот содержит до 80% дефектного гемоглобина и в наиболее тяжелых случаях они погибают. У гетерозигот содержание гемоглобина S может варьировать от 30 до 40%, но может достигать 70%.

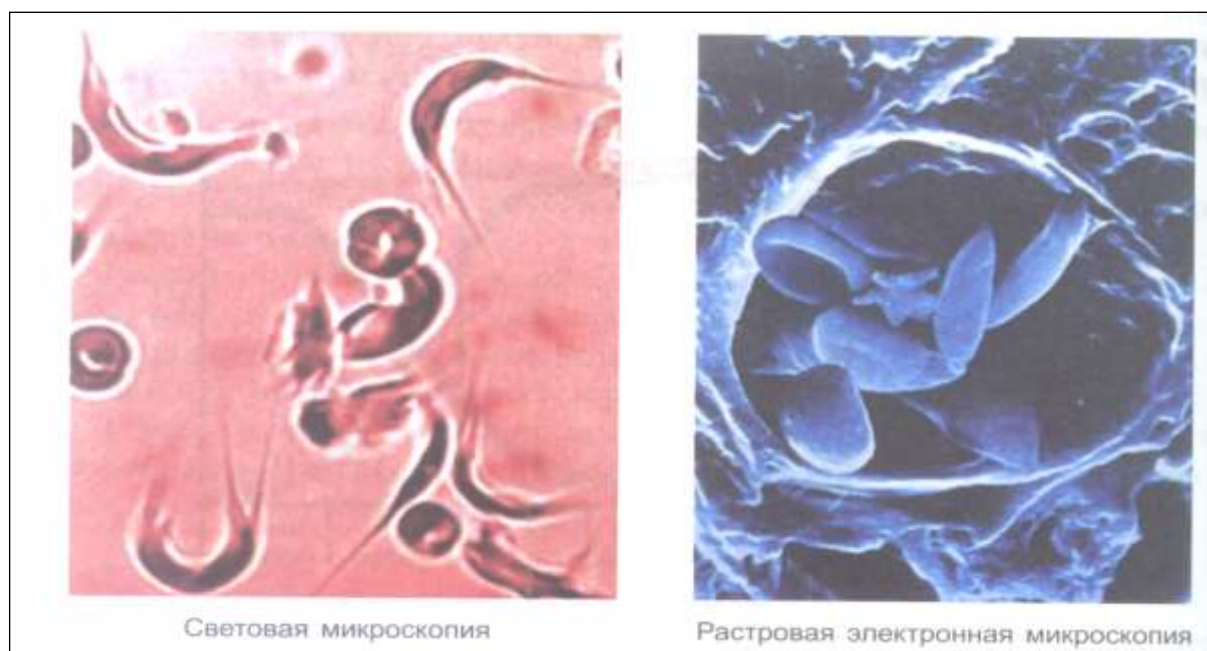


Рис. 33. Картина крови при серповидноклеточной анемии

Для тяжелой СКА кроме гематологических характерно наличие негематологических острых болевых (окклюзионных) кризов. Их патогенез связан с агрегацией дрепаноцитов в кровенос-

ном русле, формированием микроэмболов, ишемией или венозной гиперемией от закупорки соответствующих сосудов и, в конечном итоге – с ишемическими либо венозными инфарктами в различных органах (селезенка, печень, мышцы, ЦНС, кости). Вазоокклюзионные (болевые) приступы могут возникать в области спины, груди, живота, длинных трубчатых костей. Тканевая гипоксия и микроинфаркты могут вызвать острую патологию любой системы организма.

Тромбоэмболы вызывают инсульты, «грудной синдром» – как следствие окклюзии различных ветвей легочной артерии, ишемию и отслойку сетчатки, описаны случаи инфарктов миокарда. Если в циркуляторные нарушения вовлекаются кости и мышцы – криз напоминает «ревматоидный», при поражении внутренних органов – «абдоминальный». Вследствие хронической гипоксии и нарушения текучести крови развивается гиперфункция миокарда и возникает сердечная недостаточность. Тромбофилический синдром является основной причиной гибели этих больных.

По регенераторной способности костного мозга серповидно-клеточная анемия является гиперрегенераторной, количество ретикулоцитов составляет около 10% или $\approx 100\%$. Подтвердить диагноз может проведение функциональной пробы с наложением венозного жгута на палец.

Талассемия – это широко распространенная наследственная анемия, для которой характерно снижение или полное отсутствие синтеза α - или β -цепей глобина (соответственно α - или β -талассемия). Компенсаторно усиливается синтез той цепи глобина, генетическая информация которой не изменена. Вследствие несбалансированного накопления α - или β -цепей глобина возникают преципитаты гемоглобина и содержащие их эритроциты удаляются клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы. Возникает гипохромная микроцитарная анемия.

Причина α -талассемии обусловлена дефектом интронов α -цепей гемоглобина в хромосоме 16, что ведет к полному либо частичному нарушению их биосинтеза. Эти цепи заменяются в

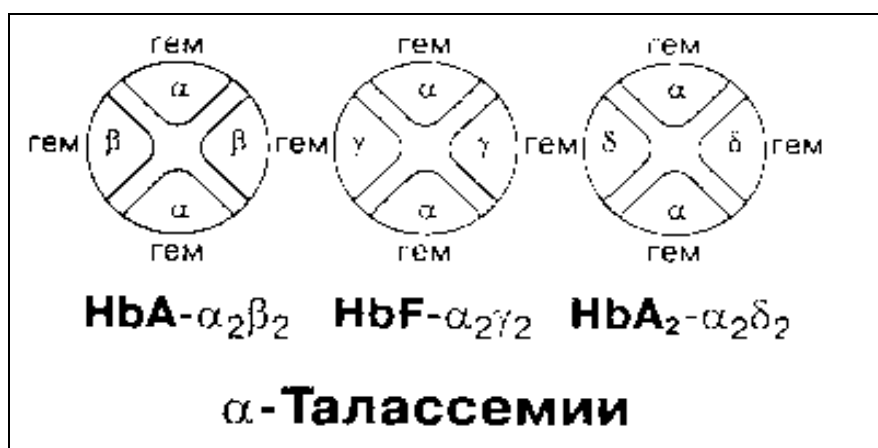


Рис. 34. Особенности гетерополимерной структуры Hb, характерные для талассемий.

пренатальный период на γ -цепи (Hb Барт). В постнатальном периоде происходит замена на β -цепи и возникает тетрамер- β : гемоглобин H.

Выделяют следующие формы α -талассемии: *thalassemia major* (при наличии 80-90% Hb Барт), *thalassemia intermedia* с 60% HbH и 40% Hb Барт, *thalassemia minor* – не более 5% Hb Барт, *thalassemia minima* – без клинических проявлений с уровнем Hb Барт не более 2%. *Thalassemia major* приводит к гибели в фетальный или ранний постнатальный период, в то время как *thalassemia major* не имеет клинических проявлений.

Клиника определяется гипоксией из-за плохой диссоциации HbO₂, а также укорочением срока жизни эритроцитов.

При β -талассемиях происходит нарушение синтеза β -цепей гемоглобина вследствие мутирования интронов в 11-й хромосоме и компенсаторное усиление синтеза α -цепей.

При гемоглобинопатиях и мембранопатиях преобладает внутриклеточный гемолиз. При данных видах гемолитических анемий уменьшается деформируемость эритроцитов, т.е. они становятся ригидными, малоэластичными. Проходя с трудом по микроциркуляторному руслу, они повреждаются, захватываются макрофагами селезенки и печени и подвергаются преждевременному гемолизу.

При некоторых гемоглобинопатиях вследствие окисления глобина в составе молекул нестабильных гемглобинов образуются особые внутриэритроцитарные включения (преципитаты гемоглобина) – тельца **Гейнца**. Образованию окисленных преципитатов способствуют нарушения энергетического обмена, приводя-

щие к дефициту восстановленного НАДФН₂, а следовательно – и глутатиона.

Ферментопатии (энзимопатии) обусловлены дефектом в эритроцитах ряда ферментных систем (гликолиз, пентозомонофосфатный цикл, система глутатиона). Известно более 20 ферментопатий, приводящих к преждевременному гемолизу эритроцитов.

Основным источником энергии АТФ в эритроцитах является гликолиз, обеспечивающий поддержание их формы и деформируемости. Ферментопатии, связанные с нарушением гликолиза, могут возникать при наследственном дефиците пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы и др. Недостаток АТФ обуславливает нарушение трансмембранных ионных градиентов, гипергидратацию, набухание и гемолиз эритроцитов.

Наиболее часто наблюдается дефицит ферментов пентозомонофосфатного цикла (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.) (рис. 35).

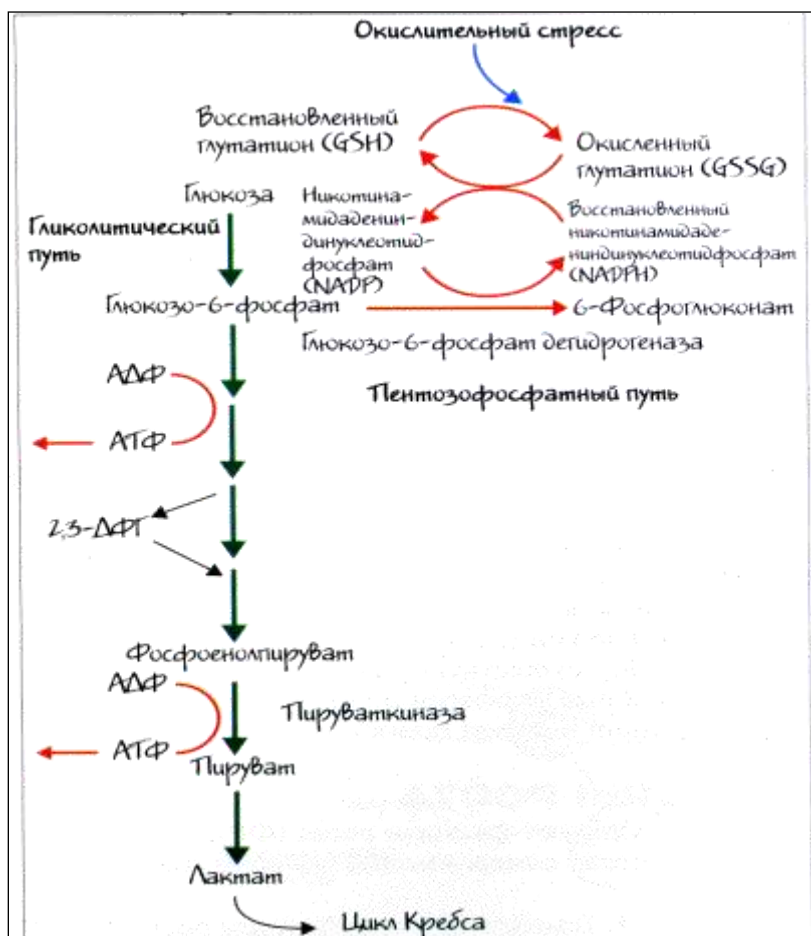
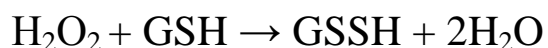


Рис. 35. Метаболизм в эритроците

При торможении пентозомонофосфатного цикла нарушается образование НАДФ*Н⁺, который необходим для восстановления глутатиона – естественного антиоксиданта клеточной мембраны, защищающего эритроцит от окислительного стресса, а также для сохранения активности каталазы.

Восстановленный глутатион при участии глутатионпероксидазы (ГП) обеспечивает антиоксидантную защиту эритроцита, нейтрализуя органические и неорганические перекиси.

ГП



У больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за уменьшения антиоксидантной защиты эритроцитов прооксидантный эффект инфекционных агентов, лекарственных препаратов и токсинов приводит к преципитации гемоглобина (в эритроцитах появляются включения – тельца Гейнца) и к внутрисосудистому гемолизу. Болезнь может быть спровоцирована употреблением в пищу конских бобов (*Vicia faba*) содержащимся в нем производным пиримидина изокумарилом, вызывающим быстрое падение концентрации GSH и SH-групп белков в мембране эритроцитов, имеющих дефицит Г-6-ф-ДГ. В Ираке в период цветения конских бобов заболевание встречалось так часто, что получило название «багдадской весенней лихорадки» с высокой температурой, головной болью, динамией, признаками внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинурией, желтухой и гепатомегалией.

Приобретенные гемолитические анемии

К приобретенным гемолитическим анемиям относятся иммуннозависимые и иммуннонезависимые гемолитические анемии: травматические и микроангиопатические гемолитические анемии, токсические гемолитические анемии, обусловленные влиянием гемолитических ядов, химических веществ, бактериальных токсинов, физических факторов.

Приобретенные гемолитические анемии сопровождаются, как правило, внутрисосудистым гемолизом эритроцитов и относятся к экзоэритроцитарным анемиям, т.е. вызванным действием факторов, лежащих вне самого эритроцита.

Иммунные гемолитические анемии развиваются вследствие иммунных реакций, направленных против измененных или неизмененных антигенов эритроцитов.

Действие иммунных факторов происходит при:

- попадании в организм чужеродных антигенов, на которые вырабатываются аллоантитела – изогемагглютинины или антител (переливание несовместимой по групповым антигенам АВ0 крови, резус-конфликт) – изоиммунные ГА, или ИГА;
- действии лекарственных препаратов, злокачественных опухолях, переохлаждении, перенесенных инфекциях. При этом образуются аутоантитела (аутоиммунные ГА), которые подразделяют на 2 группы: с максимальной активностью при обычной температуре (тепловые антитела) и с максимальной активностью в холодной среде (холодовые антитела).

ИГА, обусловленные переливанием несовместимой крови, представляют собой острый гемолитический приступ, с преобладанием внутрисосудистого гемолиза. Геммагглютинины относятся к IgM, но реагируют с эритроцитами при температуре тела («тепловые антитела»).

Вследствие агглютинации эритроцитов реципиента в кровотоке донора имеются симптомы усиленного гемолиза и проявления окклюзии микрососудов, нарушения органного кровотока. Характерно развитие острой почечной недостаточности, связанное с нарушением перфузии клубочков и токсическим действием продуктов гемолиза на эпителий канальцев нефрона. Развиваются боли в поясничной области, олигоанурия, отеки.

Также отмечаются признаки гиперкалиемии, включая аритмию, а также развитие нарушений, вызванных высвобождением при цитолизе и системным действием медиаторов воспаления (озноб, лихородака, чувство тревоги).

Профилактика посттрансфузионных иммунных гемолитических анемий заключается в соблюдении таких мер, как типирование крови по системе АВ0, соблюдение условий и сроков ее хранения (не более 3-5 недель), проведение пробы на групповую совместимость, индивидуальная проба на совместимость эритроцитов донора и сыворотки реципиента, переливание пробной порции крови с постоянным контролем самочувствия и состояния реципиента.

При аутоиммунных ГА атака иммунной системы индивида может направлена против собственных эритроцитарных антигенов. При этом происходит связывание нативных антигенов эритроцитов с антителами с последующим осуществлением комплементзависимого гемолиза.

Особое место среди анемий занимает врожденная гемолитическая анемия вследствие резус-конфликта матери и плода (**гемолитическая болезнь новорожденных, или ГБН, фетальный эритроblastоз**). Патогенез заболевания связан с развитием изоиммунного ответа резус-отрицательной матери на антигены резус-положительного плода. В организме матери при попадании резус-антигена (предыдущая беременность резус-положительным плодом, переливание резус-положительной крови) накапливаются антитела против резус-фактора (сенсбилизация).

Для развития изоиммунного конфликта необходимо попадание фетальных эритроцитов в кровотоки матери (рис.36). Этому способствует патология плаценты. Антитела, попадая через плаценту в кровь плода (чаще при повторной беременности), вызывают разрушение его эритроцитов.

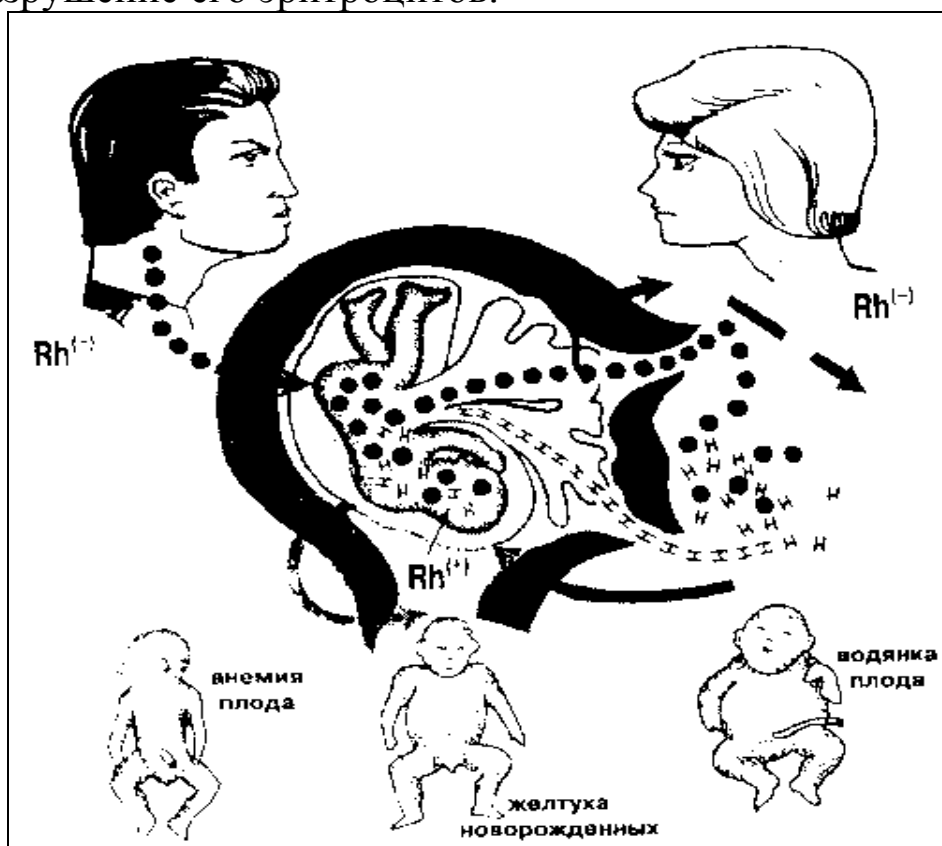


Рис. 36. Этиология, патогенез и проявления гемолитической болезни новорожденных (по Кассирскому, Алексеву; 1970)

Клинически ГБН проявляется гемолитическим синдромом, желтухой, отеками («водянка плода»), может возникнуть «ядерная желтуха» вследствие имбибиции базальных ганглиев черепно-мозговых нервов непрямым липидорастворимым и токсичным билирубином. Возникает анемия с обилием в периферической крови нормобластов, высоким ретикулоцитозом.

Фетоматеринская инфузия эритроцитов имеет место в конце беременности – при родах или аборте. Поэтому первая беременность резус-отрицательной матери резус-положительным плодом лишь изредка вызывает гемолитическую болезнь новорожденных. Чаще это происходит при повторных беременностях, а также после ранее произведенных аборт, переливании резус-положительной крови, а также при наличии патологии, нарушающей целостность плацентарного барьера.

Для профилактики ГБН женщине после первых родов вводят глобулин антирезус, препятствующий возрастанию титра антирезусных антител в ее организме, а также образованию клеток иммунной памяти.

Возможно также развитие ГБН при несовместимости крови матери и ребенка по другим групповым антигенам крови (наибольшее значение имеет система АВ0). ГБН при АВ0-несовместимости встречается чаще, но протекает намного легче, чем при резус-конфликте.

Механизм образования аутоантител под влиянием лекарственных препаратов может быть связан с его способностью выступать в качестве гаптена (рис. 37). Вследствие фиксации лекарственного препарата на оболочке эритроцита происходит образование полноценных антигенов, которые далее взаимодействуют с лекарственным веществом. При этом происходит внутриклеточный гемолиз без участия комплемента.

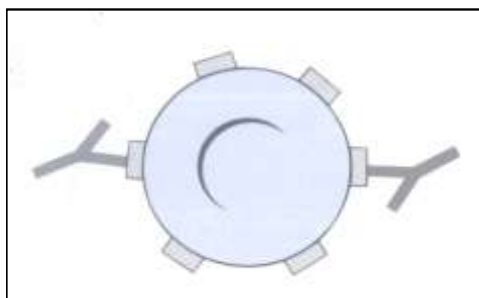


Рис. 37. Лекарственный препарат (пенициллин) выступает в роли гаптена

В другом случае лекарственное вещество (хинин, сульфаниламиды) индуцирует образование антител. Лекарственное вещество и антитело образуют иммунные комплексы, связывающиеся неспецифически с эритроцитами и активируют комплемент (рис.38). Антитело направлено как против лекарственного препарата, так и против белка мембраны эритроцита (цитотоксический тип аллергических реакций, классификация Джелла и Кумбса, 1969).

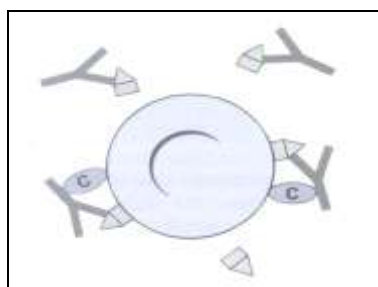


Рис. 38. При приеме лекарственного препарата образуются иммунные комплексы, которые после фиксации на эритроцитарной мембране приводят к комплементопосредованному лизису

В третьем случае при длительном действии лекарственного препарата (α -метилдофа) происходит изменение антигенных свойств эритроцита с формированием на поверхности эритроцита нового эпитопа и образование аутоантител против белков мембраны (рис. 39).

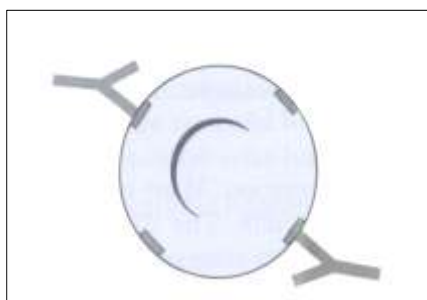


Рис. 39. Лекарственный препарат видоизменяет антигенный состав мембраны эритроцита и способствует образованию аутоантител

Аутоиммунный патогенез имеют не менее 40% гемолитических иммунообусловленных анемий вследствие влияния антител

и прямым эффектом Т-супрессорных лимфоцитов на пролиферацию эритроидных клеток-предшественников.

Иммунонезависимые ГА по этиологическим факторам подразделяются на ГА от действия физических, химических и биологических гемолизирующих агентов.

Среди физических факторов, вызывающих ГА, большое значение имеют механические. Травматические гемолитические анемии развиваются при воздействии сил сдвига и турбулентности в периферической крови. Источник травмирования может быть различным (искусственные клапаны и протезы сосудов, длительная ходьба – «маршевая» гемоглобинурия).

Одной из причин интраваскулярного гемолиза эритроцитов является взаимодействие эритроцитов с частицами фибрина и микротромбами при тромботической тромбоцитопенической пурпуре.

Причиной ГА может быть тромбо-геморрагический синдром. Нарушения гемореологии могут привести к травматизации эритроцитов гемодинамическими силами при микроангиопатических гемолитических анемиях. Гемолиз вызван травматической фрагментацией эритроцитов при прохождении их через поврежденные мелкие кровеносные сосуды при системной красной волчанке, злокачественной артериальной гипертензии, инфекционных заболеваниях).

Развитие анемий может быть вызвано влиянием гемолитических ядов, химических веществ, токсинов стрептококков, стафилококков, сальмонелл, клостридий, физических факторов, действием некоторых лекарственных средств и химических веществ (сульфаниламиды, салицилаты, анилин, нитриты, метиленовый голубой), грибных ядов, ядов змей (кобра, гюрза), пчел и пауков, ионизирующей радиации, ожогами.

Механизм развития анемий обусловлен повреждением фосфолипидов мембран эритроцитов или паразитированием непосредственно в эритроците (малярийный плазмодий), способностью вызывать окислительную денатурацию гемоглобина.

Вероятность гемолиза растет у больных с гиперлипопротеинемиями, циррозом печени с сопутствующей спленомегалией вследствие повышения содержания холестерина в мембране, что повышает вязкость мембраны, стабилизирует ее и способствует фазовым переходам в жидкокристаллической структуре.

Гемолизу эритроцитов способствует действие веществ, инактивирующих SH-группы, которые выполняют в клеточных мембранах роль эндогенных антиоксидантов. Инактивация этих групп повышает проницаемость мембран и способствует их осмотическому набуханию и гемолизу. Недостаток других антиоксидантов (например, витамина E) также является причиной гемолиза эритроцитов. Перекисная трансформация эритроцитарной мембраны способствует приобретению эритроцитами шиповатого вида (акантоцитоз). Акантоцитоз и усиленный гемолиз также отмечается при наследственной абетаполипротеинемии, когда отсутствуют ЛПНП, переносящие витамин E. Патогенез гемолитической анемии новорожденных (пикноцитоз) также связан с глубоким дефицитом антиоксидантов при недоношенности.

Лабораторные работы

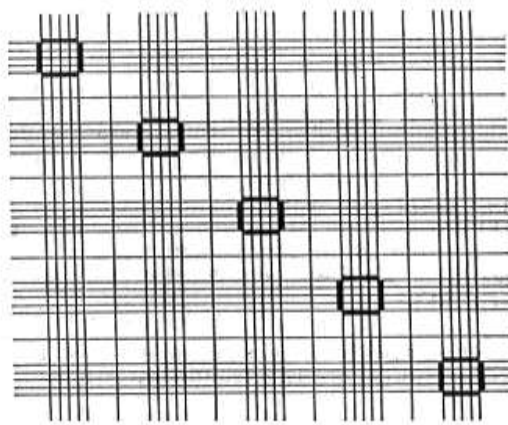
Содержание эритроцитов в единице объема крови – важный лабораторный показатель. Данный параметр может быть подсчитан вручную – в камере Горяева, или же автоматически – фотометрически по мутности взвеси эритроцитов или при просасывании взвеси клеток через микроотверстия, внутри которых индуцировано электромагнитное поле.

Работа 1. Подсчет количества эритроцитов.

Ход работы: В пробирку с помощью автоматической пипетки набираем 4 мл 3% NaCl и 20 мкл крови. После перемешивания для подсчета количества эритроцитов заполняем камеру Горяева с притертым предварительно покровным стеклом.

Разведение крови для подсчета эритроцитов можно осуществлять в меланжере для этого до метки 0,5 набираем кровь. Разводим 3% раствором NaCl до метки 101 (разведение в 200 раз). Смесь интенсивно встряхиваем 5 минут, после чего первые 2 капли раствора выпускаем на ватный шарик и заполняем камеру Горяева.

Под малым увеличением микроскопа подсчитываем количество эритроцитов в 5 больших квадратах, разделенных на 16 маленьких, по диагонали сетки Горяева.



Расчет содержания эритроцитов производим по формуле:

$$x = \frac{Ax200x4000}{80}x1000000, где$$

X – содержание эритроцитов в 1 л крови,
 A – сумма эритроцитов в 5 квадратах,
 200 – разведение крови в меланжере,
 (4000 и 80) – параметры камеры Горяева.

После сокращения показателей:

$$X = A x 10^{10}/л$$



Рис. 40. Автоматический клеточный анализатор

Концентрация гемоглобина в крови измеряется в граммах на литр. Это измерение может быть произведено колориметрически,

газометрически (по связыванию кислорода или монооксида углерода), по содержанию железа (из расчета содержания железа в гемоглобине – 0,347 %).

Работа 2. Определение содержания гемоглобина по методу Сали.

Наиболее простым и достаточно точным является колориметрический метод определения гемоглобина (Hb) с помощью гемометра Сали. Этот прибор состоит из штатива, в котором имеются 3 вертикальных цилиндрических прореза. В боковых прорезах находятся 2 запаянные с обоих концов стеклянные трубочки, в которых содержится стандартный раствор (1 % раствор солянокислого гематина).

Ход определения. В градуированную пробирку гемометра наливают 0,1 N раствор HCl до нижней круговой метки 0,2 мл и вставляют ее в гемометр Сали.

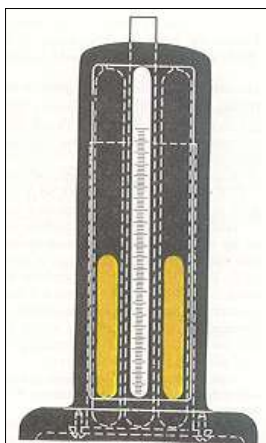


Рис. 41. Схема гемометра Сали

Капилляром Сали вносят в эту пробирку 0,02 мл крови, причем кровь выдувают осторожно, чтобы не допустить образования пузырей. Не вынимая капилляр из пробирки, его прополаскивают 2-3 раза надсадочным прозрачным раствором 0,1 N HCl, потом извлекают из жидкости, прикасаясь его кончиком к стенкам пробирки, выдувают остатки жидкости и достают капилляр из пробирки. Кровь тщательно перемешивают с кислотой и оставляют на 5 минут. За это время эритроциты гемолизуются и гемоглобин превращается в хлорид гематина бурого цвета. По истечении указанного времени к испытуемой

жидкости по каплям добавляют дистиллированную воду. Содержимое пробирки размешивают тонкой стеклянной палочкой. Разведение продолжают до полного совпадения цвета жидкости в градуированной пробирке с цветом стандартов. На шкале пробирки находят деление, соответствующее уровню жидкости по нижнему мениску. Цифра деления шкалы обозначает количество гемоглобина в г/дл.

Определение гемоглобина крови гемоглобинцианидным методом

Принцип метода. Гемоглобин при взаимодействии с железосинеродистым калием (красная кровяная соль) окисляется в метгемоглобин, образующий с ацетонцианидринам окрашенный гемоглобинцианид, интенсивность окраски которого пропорциональна количеству гемоглобина.

Оборудование: фотоколориметр, или спектрофотометр.

Посуда: пипетки на $0,02 \text{ см}^3$ и $5,0 \text{ см}^3$, пробирки

Реактивы: трансформирующий раствор.

Ход определения: $0,02 \text{ см}^3$ крови приливают к $5,0 \text{ см}^3$ трансформирующего раствора в пробирке (разведение в 251 раз) и хорошо перемешивают. Через 10 минут измеряют на фотоэлектроколориметре при длине волны 520 нм (зеленый светофильтр) в кювете с толщиной слоя 10 мм против холостой пробы (трансформирующего раствора).

Подготовка КФК-3 к работе. Включаем прибор в сеть и прогреваем в течение 30 минут. Нажимаем клавишу "Пуск". Затем вводим переводной коэффициент. Для этого после нажатия клавиши "F" набираем значение коэффициента (получен предварительными исследованиями путем калибровки прибора; $F=900$) Коэффициент F зависит от прибора, толщины кюветы, объема исследуемого раствора и др.). Устанавливаем длину волны пучка света (520 нм).

Определение количества гемоглобина

В кювету наливаем исследуемый раствор, в контрольную кювету трансформирующий раствор.

Устанавливаем в проходящем луче света контрольную кювету, закрываем крышку прибора и нажимаем клавишу "Г" (готовность).

Затем нажимаем клавишу "Е" – "оптическая плотность". На шкале – 0,000 + 0,002 (это установка "0" для растворителя).

Переводим рычагом в проходящий луч рабочую кювету. На шкале показатели Е исследуемого раствора.

Расчет содержания гемоглобина производят по формуле или по калибровочному графику.

$$Hb (\text{г } \%) = (E_{\text{оп}}/E_{\text{ст}}) \times C \times K \times 0,001, \text{ где}$$

$E_{\text{оп}}$ – экстинкция опытной пробы;

$E_{\text{ст}}$ – экстинкция стандартного раствора;

C – концентрация гемоглобинцианида в стандартном растворе, в мг %;

K – коэффициент разведения крови;

0,001 – коэффициент для пересчета количества гемоглобина из мг % в г %.

Диагностическое значение определения содержания гемоглобина

Патологические изменения количества гемоглобина в крови обнаруживаются одновременно с патологическими изменениями числа эритроцитов.

Эти изменения почти всегда происходят в одном направлении, причем, они, как правило, заключаются в понижении количества гемоглобина и одновременно числа эритроцитов. Однако интенсивность понижения редко бывает одинаковой для гемоглобина и эритроцитов. В одних случаях уменьшение числа эритроцитов выражено гораздо резче, чем понижение гемоглобина, в других, наоборот, понижение гемоглобина происходит более стремительно, чем понижение числа эритроцитов. В первом случае на долю каждого эритроцита приходится в среднем большое количество гемоглобина, чем в норме, и цветовой показатель крови в этих случаях выше единицы. В последних случаях, наоборот, на долю каждого эритроцита приходится меньше гемоглобина, чем в норме, и цветовой показатель крови в этих случаях ниже единицы. Понижение количества гемоглобина и уменьшение числа эритроцитов в крови характеризуют собой, так называемое малокровие, или анемию.

Работа 3. Вычисление цветового показателя крови

Цветовой показатель (ЦП) отражает относительное содержание гемоглобина в эритроцитах. Этот индекс вычисляют по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Hb (г/л)} \times 3}{\text{первые 3 цифры содержания эритроцитов}}$$

Пример расчета. Концентрация гемоглобина 120 г/л, количество эритроцитов $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$.

$$\text{ЦП} = \frac{120 \times 3}{360} = 1,0$$

Нормальная величина цветового показателя колеблется от 0,85 до 1,05.

ЦП менее 0,85 свидетельствует о гипохромии, более 1,05 – о гиперхромии.

В случае, когда цветовой показатель крови выше нормы, эритроциты гиперхромные (гиперхромная анемия). К гиперхромным анемиям относится анемия Аддисона-Бирмера (пернициозная анемия). Цветовой показатель может равняться 1,15 – 1,7. Во втором случае, когда цветовой показатель крови ниже нормы, эритроциты являются гипохромными, т. е. недоокрашенными (гипохромная анемия).

В некоторых случаях цветовой показатель крови остается при анемии нормальным (0,85 – 1,05). Такая анемия называется нормохромной. Чаше всего нормохромная анемия является одной из стадий гиперхромной или гипохромной анемии. Однако для некоторых видов анемий нормальный цветовой показатель является характерным. К таким анемиям относятся, например, анемия в первые часы после значительных кровопотерь; анемия, наступающая при гемолитическом кризе у больных гемолитической желтухой; анемия при злокачественных опухолях красного костного мозга.

Морфологическое исследование крови

Морфологическое исследование крови включает качественное изучение форменных элементов крови под микроскопом в окрашенном мазке крови.

Исследование окрашенных мазков крови под микроскопом служит для изучения морфологических особенностей форменных элементов крови (величины, формы, особенности окраски, свойств ядер, характера включений и т. д.). Оно служит также в некоторых случаях для определения в крови возбудителей инфекционных заболеваний (спирохет возвратного тифа, малярийных плазмодиев и др.).

Правила взятия крови для морфологического исследования

С целью предупреждения заражения гепатитом и СПИД взятие крови у каждого обследуемого должен производиться индивидуальным набором стерильного материала (копья, капилляры, микропипетки, предметные стекла, пробирки, ватно-марлевые тампоны).

Во избежание влияния на состав крови различных факторов, которым организм подвергается в течение дня, рекомендуется брать кровь для исследования тотчас же после пробуждения больного, еще до совершения туалета и приема пищи. При повторных исследованиях крови с целью сравнения получаемых результатов следует каждый раз брать кровь в одно и то же время и по возможности при одинаковых условиях.

Для гематологических исследований чаще используют капиллярную кровь, однако может быть исследована и венозная. Наиболее распространен метод взятия крови из пальца. Обычно делают укол в мякоть безымянного пальца левой руки, где кожа наиболее тонка и менее загрязнена. Если палец холодный, то перед уколом его следует на несколько минут погрузить в горячую воду. Перед уколом следует тщательно протереть мякоть пальца спиртом. Укол обычно производится копьём-скарификатором одноразового пользования.

Для получения достаточно большой капли крови глубина укола должна быть не менее 2,5-3 мм. Учитывая толщину кожи на мякоти пальца, следует так рассчитать глубину укола, чтобы капля крови выступила самостоятельно без выдавливания, с целью избегания разведения выжимаемой тканевой жидкостью. Первую, выступившую каплю, крови снимают кусочком чистой марли. Вторую каплю используют для исследования.

Взятие крови для общего анализа проводится в определенной последовательности: 1) делают мазки крови для подсчета лейкоцитарной формулы; 2) набирают кровь для определения: СОЭ, количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов.

Приготовление мазка крови

Необходимым условием для правильного учета морфологических особенностей кровяных клеток является правильно сделанный и хорошо окрашенный мазок крови. Мазок крови делается на предметном стекле, которое должно быть абсолютно чистым, сухим и обезжиренным.

Для обезжиривания стекла его моют горячей водой с мылом, затем прополаскивают в проточной воде, насухо вытирают. Отмытые стекла помещают на 30-60 мин в смесь Никифорова (этиловый спирт 96⁰ и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), после чего их хранят в закрытой чистой посуде.

Мазок крови готовится шлифованным стеклом с идеально ровным краем, ширина которого должна быть приблизительно на 2-3 мм уже предметного стекла. К куполу свежеснятой из прокола капли крови прикасаются предметным стеклом на расстоянии 1,5-2 см от его края, не касаясь кожи в месте укола. Капля крови на предметном стекле должна иметь диаметр 2-3 мм.

Шлифованное стекло ставят на предметное под углом 45⁰ на 1-2 мм перед каплей, затем сдвигают назад так, чтобы оно коснулось крови и капля растеклась по краю шлифованного стекла. Затем быстрым легким движением справа налево делают мазок. Вся капля на предметном стекле должна быть исчерпана. При этом условии мазок заканчивается неровно – «метелочкой».

Правильно сделанный мазок занимает примерно $\frac{3}{4}$ предметного стекла, имеет начало, хорошо выраженные края, тонкий и равномерный хвост. Тонкий мазок желтоватого цвета, полупрозрачен, форменные элементы в нем располагаются в один слой. Толстый мазок не пригоден для исследования, так как клетки в нем располагаются в несколько слоев и деформируются.

Фиксация мазков делается для того, чтобы уплотнить протоплазму форменных элементов крови, тем самым лучше их консервировать и сделать мазок более устойчивым. Фиксатор вызы-

вает коагуляцию белков и закрепляет мазок на стекле. Фиксация производится погружением предметного стекла с мазком в фиксирующую жидкость.

Наилучшие фиксаторы – метиловый спирт (время фиксации 3-5 мин) или раствор эозинметиленового синего по Май-Грюнвальду. При отсутствии указанных фиксаторов используют этиловый спирт 96° (время фиксации 30 мин).

По окончании фиксации стекло извлекается пинцетом за недогруженный в жидкость край и прислоняется в вертикально-наклонном положении к штативу; под стекло подкладывают листок фильтровальной бумаги. Споласкивают в водопроводной воде, вытирают спиртом и высушивают на воздухе. Стекла должны храниться в закрытой стеклянной банке.

Окрашивание мазка производится, как правило, при помощи смеси нескольких красок. Различные составные части кровяной клетки (протоплазма, ядро, включения) обладают сродством к различным краскам и употребление смеси красок позволяет выявить каждую из этих частей в отдельности. В патологических случаях характер сродства составных частей кровяных клеток к той или другой краске меняется. Это ведет к изменениям их нормальной способности окрашиваться, что имеет важное диагностическое значение.

Существует много способов окрашивания мазка крови. Чаще всего применяется окраска мазка по Романовскому-Гимза (раствор метиленового синего, эозина и метилен азура в метиловом спирте и глицерине). Перед употреблением жидкая краска должна быть разведена дистиллированной водой из расчета 1 капля краски на 1 мл нейтральной дистиллированной воды. Иногда при такой пропорции окраска форменных элементов крови получается слишком бледной; в таких случаях приходится прибавлять по 1-2 капли краски на 1 мл воды. При кислой реакции воды окраска ядер и зернистости протоплазмы лейкоцитов получается слишком бледной, при щелочной – слишком густой и нечеткой. Окрашивание должно производиться немедленно после разведения краски. Затем краску с мазков смывают нейтральной дистиллированной водой. Мазки высушивают и микроскопируют. Для микроскопического исследования пользуются иммерсионным объективом микроскопа, причем масло наносится непосредственно на мазок.

Микроскопическое исследование элементов красной крови

В препарате, окрашенном по Романовскому-Гимза, эритроциты нормальной крови (нормоциты) представляются в виде круглых уплощенных дисков розового цвета диаметром в 7,1-7,9 мкм. Оболочка – липопротеиновая мембрана, представленная преимущественно фосфолипидами и холестерином. Строма – фибриллярный белок строматин (спектрин), имеющий сетчатое строение. В сети стромы гуще к периферии и реже к центру располагаются молекулы *гемоглобина*. Около 95% сухого вещества эритроцита представлено гемоглобином и только 5% приходится на долю других веществ (негемоглобиновых белков, липидов). Нормальные эритроциты лишены ядер. В центре эритроцитов отмечается вдавление, благодаря которому толщина их в этом месте меньше и окраска бледнее. В нормальной крови все эритроциты имеют одинаковую круглую форму, одинаковую величину и одинаково интенсивно окрашены. Если мазок крови не слишком тонок, многие эритроциты оказываются склеенными своими поверхностями в так называемые «монетные столбики».

Микроскопическое исследование элементов красной крови играет большую роль в диагностике анемий. Значение его заключается не столько в распознавании самого факта наличия анемии, который может быть установлен лишь одним определением количества гемоглобина и подсчетом числа эритроцитов, сколько в установлении характера анемии. При каждой анемии чрезвычайно важно решить, в какой степени выражены дегенеративные явления в эритроцитах и какова интенсивность регенераторных процессов кроветворной ткани костного мозга. Это возможно только при микроскопическом исследовании окрашенного мазка крови. Соотношение этих двух процессов в каждом отдельном случае позволяет более детально определить этиологию и патогенез анемии, а также судить о возможном исходе заболевания, т. е. о его прогнозе.

Оценить функциональное состояние костного мозга при анемиях помогает лейко-эритробластическое соотношение, которое можно определить на мазках костного мозга при подсчете миелограмм. В норме оно составляет 4:1, при анемиях с достаточной функцией костного мозга снижается до 1:1 или даже 1:2-

1:3, при тяжелых формах анемий (пернициозная анемия) может доходить до 1:8.

Признаки дегенерации эритроцитов:

Эритроциты с базофильной пунктацией в протоплазме содержат единичные или множественные мелкие или более грубые зернышки, окрашивающиеся по методу Романовского-Гимзы в интенсивно-синий цвет. Эти зернышки представляют собой собственное юным эритроцитам базофильное вещество. Однако, в то время, как в полихроматофилах это вещество распределено гомогенно, в эритроцитах с базофильной пунктацией оно ввиду токсического воздействия подвергается дегенерации и переходит в состояние более грубой дисперсии. Базофильная пунктация эритроцитов особенно характерна для анемии при отравлении свинцом.

Нормоциты с признаками дегенерации ядра характеризуются шарообразной формой ядра, иногда оно бывает в виде трилистника и т. д.

Работа 4. Микроскопия мазков крови больных с хронической постгеморрагической (железодефицитной) анемией.

Ход работы: под иммерсионным объективом исследуем мазок крови с хронической постгеморрагической анемией.

Выявляем: гипохромию, микроцитоз и др. Находим наиболее типичные клетки и зарисовываем их.

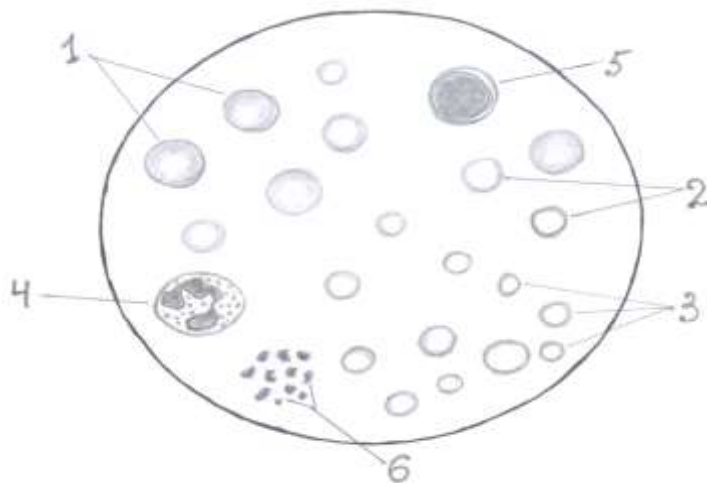


Рис. 42. Картина крови при железодефицитной анемии:

1 – эритроцит нормохромный;

- 2,3– эритроцит гипохромный, микроцит;
- 4 – сегментоядерный нейтрофильный лейкоцит;
- 5 – лимфоцит;
- 6 – тромбоциты.

Ситуационные задачи:

1.

Больной С., 35 лет, поступил в хирургическую клинику по поводу пулевого ранения грудной клетки.

Клинические данные: бледная кожа, артериальное давление 70/40 мм рт. ст., частый слабый пульс, учащенное поверхностное дыхание, массивное внутреннее кровотечение в связи с повреждением одной из ветвей легочной артерии.

Результаты *общего анализа крови*, полученные через 4 дня после проведенной операции, остановившей кровотечение: Нв – 71 г/л, эритроциты – 3×10^{12} /л, цветовой показатель – 1, ретикулоциты – 12 %, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч.

Мазок крови: много полихроматофилов, 2 оксифильных нормоцита.

О чем свидетельствует картина мазка крови? Охарактеризовать данную патологию крови у больного по известным классификациям.

2.

Больная Д., 42 года, поступила в гинекологическую клинику с жалобами на длительные (от 2 до 3 недель) и обильные циклические маточные кровотечения в течение последнего года. Клинические данные: бледная кожа, учащенный пульс, миома тела матки (доброкачественная опухоль).

Результаты *общего анализа крови:* Нв – 68 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,6, ретикулоциты – 0,05 %, лейкоциты – 4×10^9 /л, СОЭ – 8 мм/ч.

Мазок крови: гипохромия эритроцитов, анизоцитоз (преобладают микроциты), пойкилоцитоз, единичные полихроматофилы. Содержание железа в сыворотке крови 6 мкмоль/л. Какая патология у больной?

3.

Острая кровопотеря вызвана у кролика, находящегося в условиях пониженного атмосферного давления. Какие изменения со стороны артериального давления и дыхания могут наблюдаться у кролика при кровопотере? Каков их возможный механизм?

4.

Больная Т., 3 года (по национальности азербайджанка), поступила в детскую клинику в тяжелом состоянии по поводу пневмонии и гематурии. Объективные клинические данные: кожа и склера желтушны, температура тела 39°C, частое поверхностное дыхание, адинамия, правосторонняя крупозная пневмония, селезенка и печень увеличены, моча черного цвета, содержит гемоглобин и гемосидерин.

Общий анализ крови: Нв – 62 г/л, эритроциты – $2,3 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,9, лейкоциты – 15×10^9 /л, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, СОЭ – 25 мм/ч.

Мазок крови: пойкилоцитоз, анизоцитоз, эритроциты с базофильной пунктацией, единичные серповидные эритроциты, полихроматофилы. При электрофорезе гемоглобина обнаружены НвА и НвS.

Какой патологией страдает ребенок?

Почему у больной возникла гемоглобинурия?

5.

Возможен ли резус-конфликт, если мать Rh-положительная, ребенок Rh-отрицательный и, наоборот, мать Rh-отрицательная, ребенок Rh-положительный?

У кого и как проявится резус-конфликт, при каких условиях?

6.

Больной Н., 68 лет, перенесший семь лет назад тотальную резекцию желудка по поводу язвенной болезни, поступил в терапевтическую клинику с жалобами на общую слабость, головокружение, сердцебиение и одышку, особенно при физической нагрузке, боль и жжение в области языка, частные поносы, ощущение онемения и «ползание мурашек» в конечностях.

Объективные данные: бледно-желтушный цвет кожи и склеры, гладкий, блестящий, ярко-красного цвета язык, печень

несколько увеличена, поверхностная чувствительность (болевая, тактильная) нарушена.

Анализ желудочного сока: ахилия, ахлоргидрия до и после введения гистамина.

Общий анализ крови: Нв – 42 г/л, эритроциты – $0,8 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 1,3, лейкоциты – 3×10^9 /л, тромбоциты – 100×10^9 /л, СОЭ – 14 мм/ч.

Мазок крови: анизоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз, мегалоциты с тельцами Жолли, кольцами Кебота, гиперхромия эритроцитов, оксифильные и полихроматофильные мегалобласты, полисегменттированные нейтрофильные гранулоциты.

Анализ пунктата костного мозга: лейкоэритробластическое отношение 1:3, много оксифильных и полихроматофильных мегалобластов (красный костный мозг). Какая патология крови имеется у больного, каков патогенез? Перечислить системы, поражение которых является характерным для клинической картины заболевания.

Темы рефератов:

1. Наследственные гемолитические анемии (мембранопатии, гемоглобинопатии, энзимопатии).
2. Гемолитическая болезнь новорожденных. Этиопатогенез. Пути профилактики.
3. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками.

Тесты:

1. При гемолитических анемиях содержание ретикулоцитов в крови может составлять:

- a) 0-1 ‰
- b) 2-10 ‰
- c) 60-75 ‰

2. Сидеропенический синдром связан с уменьшением содержания в организме человека:

- a) меди
- b) железа
- c) витамина В₁₂
- d) фолиевой кислоты

3. Сидероахрестические анемии могут быть связаны в организме человека с:

- a) уменьшением содержания меди
- b) уменьшением содержания железа
- c) нарушением утилизации железа клетками
- d) низким поступлением фолиевой кислоты

4. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в норме составляет:

- a) 15,2-20,4 пг
- b) 25,4-34,6 пг
- c) 35,5-43,2 пг

5. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) при железодефицитных анемиях может составлять:

- a) 15,2-20,4 пг
- b) 25,4-34,6 пг
- c) 35,5-43,2 пг

6. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) при В₁₂-дефицитных анемиях может составлять:

- a) 15,2-20,4 пг
- b) 25,4-34,6 пг
- c) 35,5-43,2 пг

7. Процесс разрушения эритроцитов в селезенке называется:

- a) эритропоэз
- b) эритродиapedез
- c) эритродиерез

8. Пойкилоцитоз – это изменение:

- a) формы эритроцитов
- b) размера эритроцитов
- c) содержания гемоглобина в эритроцитах

9. Анизоцитоз – это изменение:

- a) формы эритроцитов
- b) размера эритроцитов
- c) содержания гемоглобина в эритроцитах

10. Анизохромия – это:

- a) изменение формы эритроцитов
- b) изменение размера эритроцитов
- c) различная интенсивность окраски эритроцитов

11. Для какой анемии наиболее характерно увеличение цветового показателя?

- a) острой постгеморрагической
- b) витамин В₁₂-дефицитной
- c) хронической постгеморрагической

12. Для какой анемии характерно уменьшение количества ретикулоцитов?

- a) острой постгеморрагической
- b) гемолитической
- c) апластической

13. Для какой анемии характерно увеличение количества ретикулоцитов?

- a) острой постгеморрагической
- b) витамин В₁₂-дефицитной
- c) апластической

14. Для какой анемии характерно появление в крови мегалобластов?

- a) хронической постгеморрагической
- b) фолиеводефицитной
- c) апластической
- d) гемолитической

15. При какой анемии в эритроцитах содержится аномальный гемоглобин?

- a) талассемии
- b) железодефицитной
- c) фолиеводефицитной

16. Образование гемоглобина S характерно для:

- a) талассемии
- b) серповидно-клеточной анемии
- c) эллиптоцитоза

17. Снижение активности какого фермента в эритроцитах приводит к развитию гемолитической анемии вследствие дефицита АТФ?

- a) дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата
- b) натрий-калиевой АТФазы
- c) пируваткиназы

18. Снижение активности какого фермента в эритроцитах приводит к развитию гемолитической анемии вследствие окислительного стресса?

- a) дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата
- b) пируваткиназы
- c) гексокиназы

19. Нарушение образования какого соединения приводит к возникновению микросфероцитоза?

- a) гемоглобина А
- b) 2,3-дифосфоглицериновой кислоты
- c) спектрина

20. *Нарушение образования какого соединения приводит к эллиптоцитозу?*

- a) гемоглобина А
- b) 2,3-дифосфоглицериновой кислоты
- c) спектрина

21. *Какая анемия возникает вследствие действия на организм ионизирующей радиации?*

- a) апластическая
- b) железодефицитная
- c) гемолитическая

22. *Какая анемия возникает вследствие нарушения синтеза в париетальных клетках желез желудка внутреннего фактора Кастла?*

- a) гемолитическая
- b) железодефицитная
- c) витамин В₁₂-дефицитная

23. *Какое нарушение приводит к развитию анемии при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты?*

- a) снижение синтеза нуклеиновых кислот
- b) интенсификация перекисного окисления
- c) нарушение гликолиза

24. *При какой анемии имеет место мегалобластический тип кроветворения?*

- a) гемолитической
- b) хронической постгеморрагической
- c) витамин В₁₂-дефицитной

25. *Какая анемия характеризуется снижением синтеза гема?*

- a) железодефицитная
- b) серповидно-клеточная
- c) талассемия

Ответы:

1с, 2b, 3с, 4b, 5а, 6с, 7с, 8а, 9b, 10с, 11b, 12с, 13а, 14b, 15а, 16b, 17с, 18а, 19с, 20с, 21а, 22с, 23а, 24с, 25а

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ. ЛЕЙКОПЕНИИ

Цель занятия: повторить стадии и механизмы лейкопоэза, функциональную роль лейкоцитов в организме. Изучить основные причины и механизмы лейкоцитозов и лейкопений.

Задачи занятия – студент должен:

Знать:

- стадии созревания и функции различных видов лейкоцитов;
- лейкоцитарную формулу периферической крови взрослого и детского организма, причины ее нарушений;
- этиологию, механизмы развития и классификацию лейкоцитозов;
- причины, виды, механизмы развития и последствия лейкопений.

Уметь:

- подсчитывать лейкоцитарную формулу в мазке крови;
- давать заключение по лейкоцитарной формуле;
- оценивать вид ядерного сдвига в лейкоцитарной формуле;
- подсчитывать индекс ядерного сдвига и интерпретировать полученные результаты.

Ознакомиться с:

- с качественными изменениями лейкоцитов при лейкоцитозах и лейкопениях.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

1. Лейкоциты. Функции отдельных видов лейкоцитов. Понятие о лейконе.
2. Стадии развития. Характеристика лейкоцитов на разных стадиях развития.
3. Лейкоцитарная формула. Особенности лейкоцитарной формулы в детском возрасте. Нарушения в лейкоцитарной формуле. Клиническое значение подсчета лейкоцитарной формулы.
4. Лейкоцитозы. Виды. Причины и механизмы возникновения. Качественные изменения лейкоцитов.
5. Причины и механизмы развития нейтрофильного лейкоцитоза.

6. Понятие об ядерном сдвиге нейтрофилов. Виды, причины. Индекс ядерного сдвига (ИЯС), его значение.

7. Причины и механизмы развития эозинофильного, базофильного, лимфоцитарного и моноцитарного лейкоцитозов.

8. Лейкопении. Виды. Причины и механизмы развития.

9. Агранулоцитоз. Причины и механизмы развития. Последствия для организма.

Понятие о лейконе. Виды и функции лейкоцитов

Лейкон – совокупность всех белых клеток крови, находящихся на всех стадиях развития, а также механизмы их образования и разрушения. Компоненты лейкона – лейкоциты (белые кровяные тельца), представляют гетерогенную популяцию ядродержащих клеток, различающихся между собой и морфологически и функционально.

Различают нейтрофильные лейкоциты (нейтрофилы), эозинофильные лейкоциты (эозинофилы), базофильные лейкоциты (базофилы), лимфоциты и моноциты. Первые три вида объединяются в группу гранулоцитов, клеток, в цитоплазме которых присутствует зернистость.

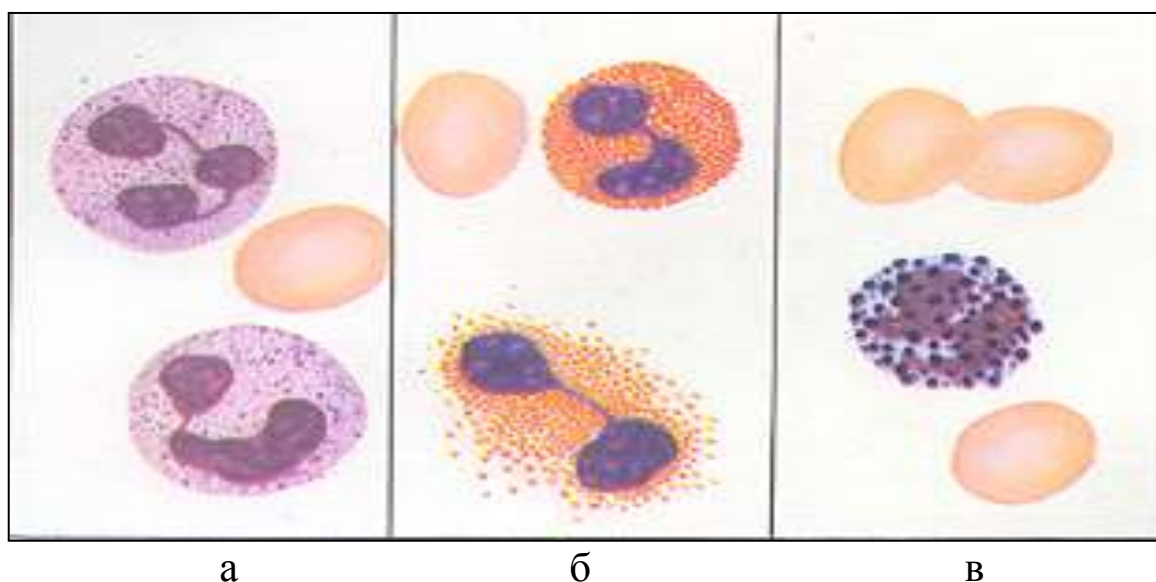


Рис. 42. Сегментоядерные лейкоциты:

а – нейтрофилы;

б – эозинофилы;

в – базофилы.

Зрелые гранулоциты называются сегментоядерными или полиморфоядерными, так как отдельные лопасти их ядра соединены тоненькими мостиками. Они являются клетками миелоидного ряда, поскольку продуцируются в костном мозге.

Лейкоциты выполняют многообразные функции. Нейтрофилы (полиморфноядерные лейкоциты) и моноциты, являются источниками медиаторов воспаления (фактор активации тромбоцитов, лейкотриены и др.), участвуют в фагоцитозе, благодаря бактерицидным свойствам защищают организм от инфекции.

В цитоплазме нейтрофилов имеются два вида гранул: первичные азурофильные (лизосомы) – 20-25% и вторичные (специфические) – 50-75%. В лизосомах содержатся кислые гидролазы, лизоцим, миелопероксидаза, катионные белки. Среди катионных белков выделяются серпроцидины – семейство протеаз (азуроцидин А, эластаза и катепсин G), являющиеся бактерицидными и цитотоксическими агентами, а также проявляющие эластолитическую активность. Миелопероксидаза рассматривается как маркерный фермент первичных гранул.

Огромное значение имеют катионные полипептиды – дефензины, которые являются одними из основных дезинфектантов организма. Механизм действия последних связан с их способностью внедряться в липофильную фазу микробных клеток, образовывать поры и набухание микробной клетки.

Специфические (вторичные, «нейтральные») гранулы содержат щелочную фосфатазу, пероксидазу, НАДФ-зависимые оксидазы, а также присутствующие и в других гранулах лактоферрин, также лизоцим и катионные белки. Благодаря НАДФ-Н-оксидазе, эти клетки способны к «респираторному взрыву», который заключается в генерации активных форм кислорода (супероксид, гидроксильный радикал, перекись водорода) и их производных (гипохлорная кислота). Последние чрезвычайно токсичны для микроорганизмов, могут разрушать их мембранные структуры, а также повреждать белки и нуклеиновые кислоты. Лактоферрин связывает ионы железа, тем самым лишает бактериальную микрофлору необходимого для ее роста и жизнедеятельности микроэлемента.

Лейкопоэз

Лейкопоэз – процесс созревания лейкоцитов; является частью гемопоэза. Лейкопоэз начинается в костном мозге со стволовой клетки, которая способна к неограниченной пролиферации и может дать начало форменным элементам периферической крови (рис. 43). Стволовые клетки представляют I-й класс полипотентных клеток-предшественниц в схеме кроветворения. Деление и дифференцировка лейкоцитов индуцируется разными факторами. Под влиянием гемопоэтических факторов роста (колониестимулирующих факторов, интерлейкинов-3, -6, -7, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) деление стволовой клетки приводит к образованию частично детерминированных клеток-предшественников миелопоэза (колониобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарного ряда, или КОЕ-ГЭММ) и лимфопоэза (колониобразующая единица лимфоцитарного ряда или КОЕ-Л) – II-й класс, которые могут развиваться в нескольких направлениях. Факторы роста необходимы для деления клеток и их жизнеспособности, вызывают размножение клеток-предшественников и образование в них факторов дифференцировки.

Из клеток II-го класса образуются унипотентные клетки-предшественники, или колониобразующие клетки (III-й класс), которые дифференцируются в строго определенном направлении: гранулоцитопоэз: нейтрофилов (КОЕ-Гн), базофилов (КОЕ-Б), эозинофилов (КОЕ-Э), моноцитов (КОЕ-М) и лимфопоэз В-лимфоцита (КОЕ-В), Т-лимфоцитов (КОЕ-Т) и мегакариоцитов (КОЕ-Мгц).

Клетки I, II и III класса морфологически нераспознаваемы, выглядят как малые лимфоциты с интенсивно окрашенным плотным ядром и с узким ободком базофильной цитоплазмы (Афанасьев Ю.И, 1999).

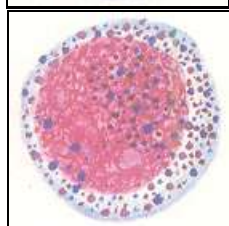
Клетки III класса превращаются в бластные клетки (IV класс – класс морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток): миелобласты, монобласты, эритробласты, мегакариобласты, лимфобласты. Все бластные клетки, кроме эритро- и мегакариобластов, при обычных методах окраски похожи друг на друга.

Дифференцировать их помогают цитохимические методы, иммунофенотипирование.

Созревание зернистых лейкоцитов



Миелобласты имеют большое круглое ядро с нежной сетчатой структурой хроматина, а также 2-5 ядрышек, узкий ободок цитоплазмы, не содержащий гранул (диаметр 12-20 мкм).



Промиелоцит – самая крупная из клеток (диаметр до 25 мкм) имеет большое количество азурофильной зернистости, в ядре находится 1-2 ядрышка, ядерно-цитоплазматическое соотношение в сторону ядра.



Миелоцит (диаметр 14-16 мкм) – последняя способная к делению клетка, в ядре отсутствуют ядрышки.



Метамиелоцит (диаметр 12-15 мкм) имеет бухтообразное вдавление ядра, цитоплазма содержит нежную специфическую зернистость



В палочкоядерных лейкоцитах ядро имеет форму изогнутой палочки.



Сегментоядерные гранулоциты – это зрелые клетки (VI класс), ядро которых состоит из 2-4 сегментов.

Рис. 43. Стадии развития зернистых лейкоцитов

Материнские клетки миелобласты встречаются в норме в небольшом количестве в костном мозге (в 0,5-2% от всех ядерных клеток). Миелобласт представляет собой большую клетку (диаметром 10-20 мкм) с большим слабо окрашивающимся ядром и небольшой площадью цитоплазмы. Структура хроматина нежно-сетчатая, с равномерной окраской и калибром нитей. Ядра могут содержать от 2 до 5 мелких голубых ядрышек. Цитоплазма голубая («чистое голубое небо») и не содержит зернистости.

Дальнейшее развитие миелобласта приводит к переходу его в миелоцит, который является преобладающей формой гранулоцитов в костном мозге. Между миелобластом и миелоцитом имеется ряд переходных форм, которые объединены под названием промиелоцитов, которые в костном мозге встречаются в 3 раза чаще, чем миелобласты. В последних содержится много азурофильной зернистости (самые «грязные» клетки). Зернистость содержит катионные белки хром-содержащий энзим миелопероксидазу.

Клетки V класса (созревающие) проходят через различное количество стадий. В процессе созревания гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) их ядро уплотняется и подвергается сегментации. В цитоплазме при окраске по Райту появляются специфические нейтро-, эозино- или базофильные гранулы.

Созревание гранулоцитов заключается в уменьшении его размеров и в изменениях тонкой структуры цитоплазмы и ядра. Изменения в цитоплазме заключаются в постепенном уменьшении содержания в ней базофильного вещества. Поэтому цвет цитоплазмы при окраске по Романовскому-Гимза постепенно переходит из синего в светло-голубой. Одновременно с ослаблением базофилии в цитоплазме начинает появляться зернистость. Сначала зернистость азурофильна, но по мере дальнейшего созревания она становится дифференцированной, приобретает окраску, которая свойственна зернистости вполне сформировавшегося миелоцита.

Одновременно с изменениями в цитоплазме происходят и изменения в ядре: последнее уменьшается, приобретает круглую или овальную пузырькообразную форму, хроматин располагается в нем в виде толстых перекладин. В миелобластах и промиелоцитах по характеру зернистости нельзя еще узнать черты тех трех видов гранулоцитов, которые из них развиваются в дальнейшем. Дифференциация клеток гранулоцитарного ряда на нейтрофилы, эозинофилы и базофилы начинается с миелоцита. Нейтрофильная зернистость мелкая, сине-фиолетовая, пылевидная, эозинофильная – крупная, желто-розово-оранжевого цвета, одинакового размера («красная икра»), базофильная – разнокалиберная (от очень крупных до пылевидных), темно-фиолетового цвета. В костном мозге можно встретить три вида миелоцитов: нейтрофильные, эозинофильные и базофильные. Каждый вид миелоцита дает при

дальнейшем развитии соответственный зрелый гранулоцит: из нейтрофильного миелоцита развивается нейтрофильный лейкоцит, из эозинофильного – эозинофильный, а из базофильного – базофильный.

Созревание миелоцита при переходе в зрелый гранулоцит заключается в уменьшении размеров и в изменении ядра. Последнее приобретает более сложную структуру, становится сначала почкообразным (у метамиелоцитов), затем подковообразным (у палочкоядерных лейкоцитов), начинает разделяться на отдельные лопасти и, наконец, на отдельные сегменты, соединенные между собой тоненькими мостиками. Эта сегментация слабо выражена в базофилах, более выражена в эозинофилах и достигает своего, окончательного развития в нейтрофилах. Структура ядра миелоцита зависит от степени зрелости: молодые формы имеют ядра более равномерного (рыхлого) строения, более зрелые – компактную, глыбчатую структуру. Таким образом, признаками незрелости («юности») гранулоцитов являются большие размеры клетки, недифференцированное и бледно окрашенное ядро, базофилия цитоплазмы и отсутствие в ней зернистости (за исключением миелоцитов).

Зрелые нейтрофилы (VI класс) представляют собой круглые клетки в 1,5-2 раза больше эритроцита; при окраске по методу Романовского-Гимза цитоплазма нейтрофилов имеет слабо-розовую окраску. Ядра нейтрофилов густо окрашиваются основной краской в сине-фиолетовый цвет. Ядро состоит из больших петель хроматина, между которыми находится более светло окрашенный паракроматин. В зрелых нейтрофилах ядра состоят из 2-4 сегментов, соединенных между собой тоненькими мостиками (сегментоядерные нейтрофилы). В цитоплазме отмечается тонкая пылевидная зернистость красновато-фиолетового цвета.

В нормальной крови встречаются в небольшом количестве нейтрофилы менее зрелые; ядро таких клеточных элементов не сегментировано, а представляется в виде узкого вытянутого колбасовидного образования (палочкоядерные нейтрофилы). В очень редких случаях в нормальной периферической крови могут попадаться еще более молодые нейтрофилы с компактным ядром, имеющим бухтообразное вдавление, которое придает ядру почковидную форму – метамиелоциты (юные).

Время созревания нейтрофилов в костном мозге составляет 10-14 дней. При инфекционно-воспалительных процессах и большей, чем в норме, потребности в нейтрофилах, этот процесс значительно ускоряется. Палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы не покидают сразу костный мозг, остаются в нем в течение 3-4-х дней, формируя костно-мозговой резерв нейтрофилов, которые каждые 3-5 дней обновляются.

В периферической крови выделяют два пула лейкоцитов: циркулирующий и маргинальный (краевой), количества их практически равны. Время циркуляции нейтрофилов в сосудистом русле равно 4-6 часам. Из сосудистого русла нейтрофилы через стенку сосудов выходят в ткани, где участвуют в защитных иммунных реакциях. Выполнив свою функцию в тканях, нейтрофилы разрушаются путем апоптоза.

Эозинофилы несколько больше по размерам, чем нейтрофилы. Ядро их состоит обычно из двух грушевидных, соединенных тоненьким мостиком лопастей. Для эозинофилов характерна обильная грубая зернистость, густо рассеянная в протоплазме и окрашивающаяся эозином в ярко-красный цвет.

Эозинофилы имеют ферменты: гистаминазу, арилсульфатазу, благодаря чему являются инактиваторами гистамина, гепарина, лейкотриенов, тромбоксанов, простагландинов и поэтому участвуют в воспалительных процессах и, особенно, при аллергических заболеваниях, в патогенезе которых существенное место принадлежит гистамину. Этим определяется важная функция эозинофилов, которую они выполняют в здоровом организме: нейтрализация избытка гистамина и других подобных биологически активных веществ, поддержание на нормальном уровне микроциркуляции в тканях.

Увеличение содержания эозинофилов в крови при воспалении образно называют «алой зарей выздоровления». Также в эозинофилах образуется ряд неферментативных катионных белков, которые могут разрушать оболочки гельминтов.

Эозинофилы созревают в костном мозге за 3-5 дней. Не образуя резерва, выходят в сосудистое русло, где циркулируют в течение 5-24 часов. Тканевые эозинофилы могут возвращаться в сосудистое русло, чем объясняют длительность эозинофильных реакций.

Базофилы несколько меньше нейтрофилов. Протоплазма содержит многочисленные крупные зерна, окрашенные основной краской в сине-фиолетовый цвет. Эта зернистость покрывает большую часть ядра. Ядро неправильной формы, лопастное, иногда разделено на две или три части.

Базофилы содержат в своих гранулах гистамин, гепарин, серотонин и некоторые другие биологически активные вещества. В крови их содержание крайне низкое, а аналоги базофилов – тучные клетки находятся по периферии вдоль стенок кровеносных сосудов, в подслизистых слоях желудочно-кишечного, респираторного тракта, в плевре и брюшине. После фиксации на них иммунных комплексов, включающих антиген и две молекулы IgE, происходит высвобождение медиаторов воспаления (аллергии) тучными клетками. Поэтому им принадлежит большая роль в патогенезе аллергических реакций I типа (реагиновый или анафилактический тип реакций).

Базофилы принимают участие в образовании и накоплении гепарина, транспортируют гепарин к стенке сосудов, благодаря чему участвуют в процессах свертывания крови и метаболизме триглицеридов. Базофилы также участвуют в обмене гистамина, в них содержится половина всего гистамина крови. В ответ на попадание в организм аллергена и образование комплекса антиген-антитело происходит дегрануляция базофилов с выбросом гистамина и других биологически активных веществ.

Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) влияют на развитие сосудистых реакций при воспалении, стимулируют процессы тканевой регенерации.

Лимфоциты по происхождению представляют собой клетки лимфоидного ряда. Место их образования – лимфоидная ткань лимфатических узлов, селезенка и отчасти костный мозг, откуда они поступают в кровь.

Лимфоциты – нефагоцитирующие лейкоциты, они осуществляют и регулируют иммунный ответ. Различают две основные разновидности лимфоцитов: Т-лимфоциты (тимус-зависимые) – составляют основную часть (70%) циркулирующих лимфоцитов и В-лимфоциты (бурса-зависимые), а также менее многочисленный класс естественных, или «натуральных», нормальных киллеров. На мембранах лимфоцитов различных стадий развития при-

существуют поверхностные антигены лимфоцитов (кластеры дифференцировки, или CD-антигены «cluster differentiation»).

Последние выявляются в реакциях с моноклональными антителами. Среди Т-лимфоцитов, в зависимости от экспрессируемых ими рецепторов CD, выделяют следующие популяции: Т-хелперы (CD4), цитотоксические Т-лимфоциты и Т-супрессоры (CD8). Образовавшись из стволовых клеток костного мозга, незрелые протимоциты «заселяют» корковый слой тимуса, а затем мигрируют в селезенку, где созревают и приобретают характерные для Т-лимфоцитов антигенные свойства.

Одной из основных функций лимфоцитов в организме является участие их в иммунных процессах. Для осуществления этих функций различные клоны лимфоцитов способны к синтезу уникальных белковых распознающих молекул, которые находятся на их поверхности, либо секретируются и циркулируют в биологических жидкостях организма, как продукты плазматических клеток – иммуноглобулины. Т-лимфоциты играют ключевую роль в клеточном иммунитете, который обеспечивает уничтожение чужеродных клеток, в том числе атипичных. Т-лимфоциты опосредуют аллергические реакции замедленного типа, отторжение аллотрансплантата, реакцию «трансплантат против хозяина», контактную аллергию, иммунитет против опухолей, вирусов, грибов и внутриклеточных паразитов. Способность Т-лимфоцитов участвовать в специфическом иммунном ответе (на определенный антиген) обусловлена наличием варибельной части рецептора, возможности изменчивости ее структуры и селективным размножением лимфоцитов сенсibilизированных именно к данному антигену.

В-лимфоциты составляют до 20% циркулирующих лимфоцитов. В-лимфоциты, превращаясь в плазмоциты, участвуют в реализации всех видов гиперчувствительности немедленного типа посредством образования иммуноглобулинов (Ig G, M, A, D, E) – нейтрализации токсинов и вирусов, опсонизации бактерий для фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности. Лимфоциты, наряду с клетками системы мононуклеарных фагоцитов и плазматическими клетками, принимают участие в образовании антител. В-лимфоциты находятся в основном в герминативных центрах коркового вещества лимфатических узлов и в белой пульпе селезенки. Они экспрессируют поверхностные анти-

гены CD19, CD20 и CD22. При взаимодействии с антигеном (чужеродным белком) лимфоциты не только разрушают его, но и сохраняют информацию о свойстве этого антигена, т. е. являются хранителями «иммунной памяти», обеспечивающей ответ на повторное введение этого же антигена. В-лимфоциты могут жить в течение многих лет.

Нормальные (натуральные киллеры, НК-клетки) – это большие лимфоциты, способные непосредственно, без помощи антител, уничтожать клетки-мишени (опухолевые и инфицированные вирусами или бактериями клетки). Они имеют некоторые антигены Т-лимфоцитов и макрофагов, а также характерные только для этих клеток CD16.

Созревание лимфоцитов. Материнская клетка – лимфобласт обнаруживается в зародышевых центрах лимфатических узлов и фолликулов селезенки. Это большая клетка с базофильно окрашивающейся по методу Романовского-Гимза в голубой цвет цитоплазмой, большим, бледно окрашенным ядром, в котором содержатся 1-2 светло-голубых ядрышка. Структура хроматина в ядре мелкогранулярная, равномерная. По мере созревания клетки размеры ее уменьшаются, ядро становится более компактным и окрашивается в более темный фиолетово-красный цвет.



Лимфобласты (диаметр 20-22 мкм) имеют четкую перинуклеарную зону, грубую структуру хроматина и 1-2 ядрышка.



Пролимфоцит (диаметр 11-12 мкм) с ядром рыхлой структуры, наличием ядрышка либо его остатков, наличием ободка цитоплазмы различной ширины и азурофильной зернистостью в Т-лимфоцитах.



Лимфоцит (диаметр 7-15 мкм) с компактным ядром, глыбчатой структуры с небольшими просветлениями и узким либо широким ободком базофильной, либо бесцветной цитоплазмы.

Рис. 44. Стадии развития лимфоцитов

Зрелые лимфоциты равны или несколько больше эритроцитов, имеют диаметр от 7 до 15 мкм. Цитоплазма при окраске по методу Романовского-Гимза окрашена в светло-голубой цвет. Ядро круглой или слегка овальной формы окрашивается основной краской в голубой цвет. Оно часто имеет с одной стороны бухтообразное вдавление. Вокруг ядра остается бледный ободок, более светлый, чем остальная цитоплазма (перинуклеарная зона). В цитоплазме отдельных лимфоцитов можно иногда при хорошей окраске обнаружить несколько красновато-фиолетовых крупных гранул (азурофильная зернистость).

Отличить на окрашенном препарате различные стадии развития лимфоцита (лимфобласт, пролимфоцит, лимфоцит) трудно, так как они сходны между собой. Лимфобласты также с большим трудом удается отличить от миелобластов. Однако отличительным признаком является положительная реакция на оксидазу и пероксидазу у миелобластов и отрицательная – у лимфобластов.

Моноциты входят в систему мононуклеарных фагоцитов, элементы которой рассеяны во многих местах организма, в том числе в костном мозге.

На поверхности моноцитов и макрофагов имеется множество рецепторов: для иммуноглобулинов, различных антигенов, белков системы комплемента, лимфокинов, ряда гормонов и др. В цитоплазме находятся гранулы (лизосомы), содержащие ферменты. Макрофаги выполняют важные функции: участие в неспецифическом и специфическом иммунном ответе вместе с Т-лимфоцитами в качестве антигенпрезентирующих клеток, участие в обмене веществ (метаболизм липидов, железа, пигментов).

Моноциты образуются в костном мозге, где проходят следующие морфологически различимые стадии созревания: монобласт, промоноцит, моноцит. Моноциты крови не являются еще окончательно зрелыми клетками – в тканях они превращаются в макрофаги.

Ранние предшественники моноцитов развиваются из полипотентной стволовой клетки костного мозга под влиянием гемопоэтинов. Дифференцировка моноцитов из монобластов происходит в течение 5 дней, после чего они сразу выходят в кровоток, не образуя костномозгового резерва. Моноциты циркулируют в

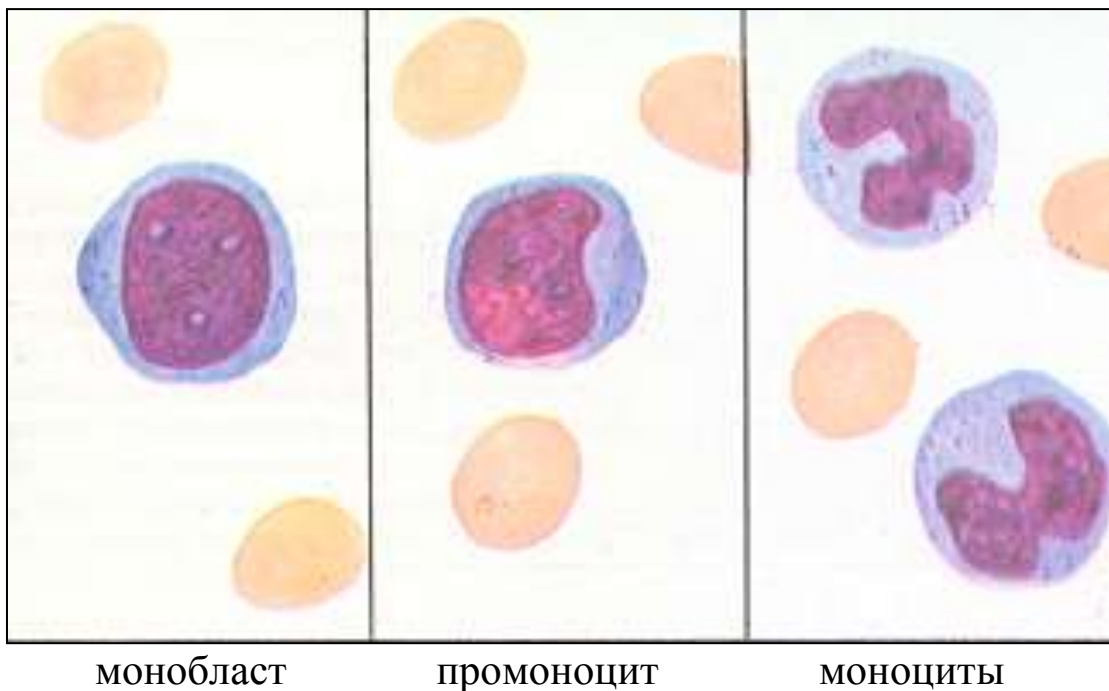


Рис. 45. Стадии развития моноцитов

крови от 30 до 104 часов и затем уходят в ткани, где под влиянием различных тканевых факторов дифференцируются в органо- и тканеспецифические макрофаги. В результате образуются многоядерные клетки инородных тел, остеокласты, эпителиоидные клетки. Продолжительность жизни тканевых макрофагов от нескольких часов до нескольких месяцев и лет.

Монобласт имеет округлое либо округло-вытянутое ядро, иногда бобовидное, нежной структуры с ядрышками и напоминает миелобласт. У промоноцита имеется изогнутое ядро с волнистыми очертаниями. Цитоплазма окрашивается в базофильные тона.

Моноциты самые большие клетки нормальной периферической крови: их диаметр колеблется от 14 до 20 мкм. Цитоплазма моноцитов при окраске по методу Романовского-Гимза сероголубого цвета. Ядро крупное, неправильно-круглой, овальной, почковидной или подковообразной формы, расположено в клетке эксцентрично. Оно бедно хроматином и потому слабо окрашено, так что между ним и цитоплазмой нет такого контраста, как в других лейкоцитах. В отличие от лимфоцитов в моноцитах перинуклеарной зоны нет. При очень хорошей окраске в цитоплазме обнаруживается чрезвычайно мелкая азурофильная зернистость.

Содержание лейкоцитов у взрослых составляет $(4-9) \times 10^9$ в 1 л. В течение 1-х суток после рождения общее содержание лейкоцитов может достигать $(10-30) \times 10^9/\text{л}$, а в течение первых двух недель – $(5-20) \times 10^9/\text{л}$ крови. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов при этом, такое же, как и у взрослых (рис. 46).

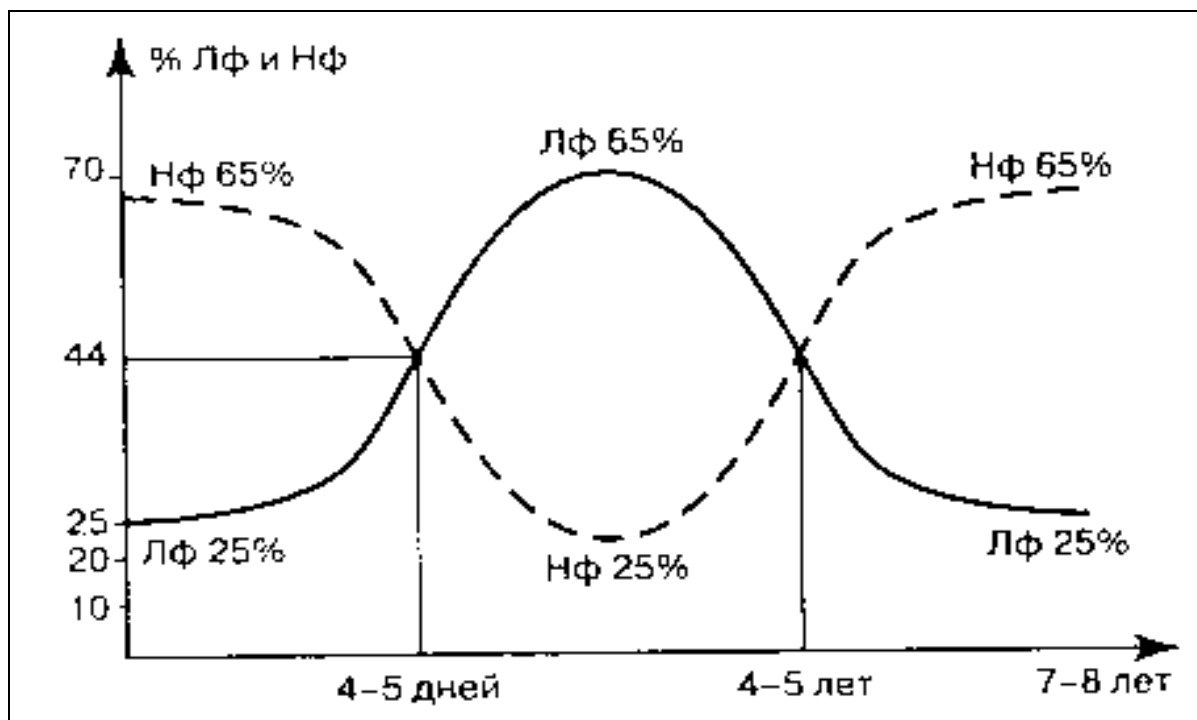


Рис. 46. Изменение процентного содержания нейтрофилов (N) и лимфоцитов (L) в крови у детей в зависимости от возраста по Туру, Шабалову.

«Правило четырех четверок» – относительное содержание лимфоцитов и нейтрофилов уравнивается в 4 года на уровне около 44 %.

Затем процент лимфоцитов повышается, а нейтрофилов – снижается, к 4 суткам их количество уравнивается (первый перекрест). К 1-2 годам процентное содержание лимфоцитов достигает 65%, а нейтрофилов – 25%. Затем идет повторное снижение лимфоцитов и возрастание нейтрофилов. У детей с 5-6 дня до 5-6 лет в лейкоцитарной формуле крови преобладают лимфоциты над нейтрофилами. К 5-6 годам показатели содержания нейтрофилов и лимфоцитов выравниваются, достигая в среднем 44% (2-й перекрест). К 5-му году жизни общее содержание лейкоцитов составляет около $10 \times 10^9/\text{л}$ и лишь с 10-го года становится

равным числу лейкоцитов крови у взрослого. К 14-15 годам лейкоцитарная формула не отличается от таковой у взрослых

Количество лейкоцитов в крови колеблется также в течение дня, достигая максимума в вечерние часы.

Подсчета количества форменных элементов крови недостаточно для суждения о характере нарушений в организме. Необходимо также детальное ознакомление с качественными изменениями отдельных клеток крови и с количеством отдельных видов лейкоцитов. Это становится возможным при микроскопическом исследовании окрашенных по Романовскому-Гимза мазков крови и подсчете лейкоцитарной формулы.

Лейкоцитарная формула (относительная лейкоцитарная формула, или лейкограмма) – это процентное содержание отдельных видов лейкоцитов в крови.

Лейкоцитарный профиль (абсолютная лейкоцитарная формула) отражает абсолютное количество лейкоцитов каждого вида в единице объема крови.

Диагностическое значение изменения процентного соотношения форменных элементов в лейкоцитарной формуле. Следует подчеркнуть, что изменение процента какого-либо вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле по сравнению с нормальной, не всегда означает такое же изменение абсолютного числа данных лейкоцитов в крови.

Так, например, если при нормальном количестве в 8000 лейкоцитов в 1 мкл крови процент лимфоцитов составляет 25, то абсолютное количество их в 1 мкл крови равно 2000. Если же при общем количестве лейкоцитов в 2000 в 1 мкл крови лимфоцитов содержится 50 %, т. е. в два раза больше нормального, то абсолютное количество лимфоцитов в 1 мкл крови составляет 1000 (ниже нормы), т.е. имеет место лимфопения, а такое увеличение процента лимфоцитов в лейкоцитарной формуле рассматривается как относительный лимфоцитоз.

В некоторых случаях важно учитывать не только лейкоцитарную формулу, но и миелограмму (приложение 2, 3), представляющую собой процентное соотношение различных клеток костного мозга, находящихся на разных стадиях созревания.

Таблица 11. Лейкоцитарная формула и лейкоцитарный профиль в норме и патологии

Диагноз	Общее кол-во лейкоцитов	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты	Изменения в гемограмме
				миелоциты	метамиелоциты	палочкоядерные	сегментоядерные			
Норма в %	100	0,1-1	2-5	0	0	1-6	45-70	18-40	2-9	Норма
Норма в 1мкл	4000-9000	4-90	80-450	0	0	70-450	2000-6300	800-3150	140-740	Норма
Пневмония	11200	0	2% (224)	0	5% (560)	10% (1120)	70% (7840)	10% (1120)	3% (336)	нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом влево
Брюшной тиф	3800	0	0	0	0	20% (760)	25% (950)	50% (1900)	5% (190)	Эозинопения, нейтропения с дегенеративным сдвигом влево

Примечание: в скобках указаны абсолютные цифры

Характеристика количественных и качественных изменений лейкоцитов

Количественные изменения лейкоцитов проявляются в виде увеличения количества лейкоцитов в крови свыше 9×10^9 /л (лейкоцитоз, лейкомоидные реакции) и уменьшения количества лейкоцитов ниже 4×10^9 /л (лейкопении) и в изменении лейкоцитарной формулы. Следует помнить, что у детей нормальные значения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы отличаются от взрослых (приложение 2, 3).

Качественные изменения лейкоцитов характеризуются анизоцитозом, дегенерацией клеток. Признаками дегенерации лейкоцитов являются нарушения биологических свойств клеток, морфологические изменения их цитоплазмы и ядра, появление атипичных клеток, не встречающихся в норме.

Изменения биологических свойств лейкоцитов, влекущие за собой нередко и структурные нарушения, проявляются понижением резистентности клеток. Вследствие этого лейкоциты в мазке могут приобретать самые причудливые, неправильные формы в результате раздавливания и сплющивания.

Дегенеративные изменения лейкоцитов могут выражаться исчезновением характерной внутренней структуры отдельных клеток, неравномерным распределением цитоплазмы в виде глыбок и комков, появлением в цитоплазме капелек жира, телец Князькова-Деле (базофильно окрашенные комочки), дегенеративной «токсигенной» зернистости, исчезновением обычной зернистости, вакуолизацией цитоплазмы и ядра, пикнозом или набуханием ядра, его гиперсегментацией, сморщиванием всей клетки или ее лизисом.

Дегенеративные изменения наиболее часто наблюдаются в нейтрофилах и моноцитах при интоксикациях, тяжелых инфекционных заболеваниях и других воздействиях на костный мозг.

Токсигенная зернистость (крупная, грубая, окрашивающаяся базофильно) отмечается при гнойно-септических процессах, крупозной пневмонии и ряде других заболеваний.

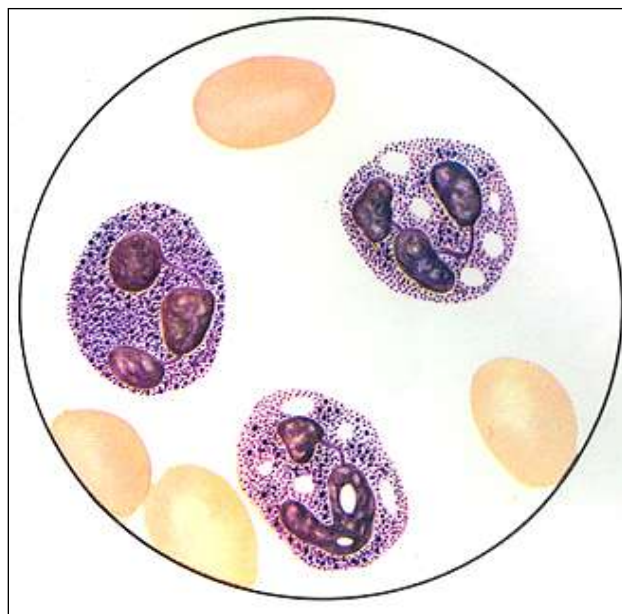


Рис. 47. Токсигенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы лейкоцитов

Ее появление отражает незавершенный лизосомальный метаболизм компонентов клеточных стенок прокариот и полисахаридов грибков при тяжелых инфекциях или коагуляции белка цитоплазмы, указывая на прогрессирующую тяжесть заболевания.

Вакуолизация цитоплазмы – заполнение цитоплазмы вакуолями свидетельствует о глубоком энергодефиците и начале некролиза гранулоцитов. Она свидетельствует о тяжести заболевания или интоксикации. Наиболее характерна для тяжелых форм сепсиса, абсцессов. Возможно появление базофильной цитоплазмы.

Дегенеративные изменения со стороны ядра заключаются в нарушении структуры, в изменении его размеров: оно может уменьшаться, либо, наоборот, занимать большую часть клетки. Может измениться также способность ядра к окрашиванию: от бледной до очень густой. Иногда в крови встречаются свободные ядра, потерявшие связь с цитоплазмой.

Возможно разделение ядра на несколько связанных сегментов (сегментация ядра), растворение хроматина (хроматинолиз), растворение части ядра с утратой способности окрашиваться (кариолиз), отделение от ядра отдельных частиц (фрагментоз), уплотнение базохроматина ядра (пикноз), распад ядра на отдельные части (кариорексис), расплавление клетки (цитолиз). Возможна вакуолизация ядра (наличие бесцветных пятен в хроматине ядра), что отмечается при заболеваниях органов кроветворения.

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ

Лейкоцитозом называется увеличение числа лейкоцитов выше нормы в единице объема крови.

Виды и механизмы развития лейкоцитозов

Лейкоцитозы по механизмам развития могут быть:

- истинными, обусловленными повышенным лейкопоэзом, т. е. усиленной продукцией лейкоцитов в костном мозге и поступлением их в большом количестве в кровяное русло. К ним относятся реактивные (воспалительные) лейкоцитозы, возникающие в результате образования активированными макрофагами и другими клетками колониестимулирующих факторов; лейкоцитозы беременных, обусловленные влиянием изменений гормонального статуса; лейкоцитозы при лейкозах, возникающие за счет размножения клона опухолевых клеток.
- перераспределительными, развивающиеся вследствие перехода лейкоцитов с маргинального пула (пристеночного положения) в циркулирующий под действием гуморальных факторов. Адреналин и глюкокортикоиды, действуя на сосудистую стенку, ослабляют взаимодействие между эндотелием и лейкоцитами. При приеме пищи перераспределительный лейкоцитоз обусловлен действием гастроинтестинальных гормонов.
Другим механизмом повышения содержания лейкоцитов в крови является их перераспределение из сосудов внутренних органов. При этом в сосудах кожи, откуда берется кровь для подсчета лейкоцитов, оказывается большее их количество. Это перераспределение лейкоцитов находится в зависимости от изменений просвета сосудов, скорости тока крови, проницаемости стенок капилляров и ряда других факторов.
- гемоконцентрационными, развивающимися при дегидратации организма.

При некоторых физиологических состояниях лейкоцитоз может иногда наблюдаться у здоровых людей (физиологический лейкоцитоз), но гораздо чаще он встречается при различных патологических состояниях (патологический лейкоцитоз), табл.12.

Физиологический лейкоцитоз может наблюдаться, как правило, после приема пищи, в особенности богатой белком - «пищеварительный». Число лейкоцитов обычно не превышает $(10-12) \times 10^9/\text{л}$ крови и через 3-4 ч возвращается к норме. Физиологический лейкоцитоз также отмечается после усиленных мышечных напряжений – «миогенный», психических переживаний, при смене часовых поясов, после горячих или холодных ванн в периоде реактивного расширения сосудов кожи, во второй половине беременности и с момента родоразрешения до второй-третьей недели постнатального периода.

В основе физиологического лейкоцитоза чаще лежит перераспределение лейкоцитов. Перераспределительные лейкоцитозы являются нейтрофильными и протекают без резких изменений соотношений зрелых и молодых форм лейкоцитов в крови. В некоторых случаях нельзя исключить также усиления лейкопоза под влиянием продуктов распада белков пищи, гормонов желудочной секреции, накопления в крови молочной кислоты при мышечной работе или родовых схватках и т. д.

Патологические лейкоцитозы бывают неопластического и реактивного происхождения.

Неопластические лейкоцитозы характерны для лейкозов. Их возникновение обусловлено беспредельным размножением клеток-предшественников. Количество лейкоцитов при этом заболевании, может достигать $(500 - 600) \times 10^9/\text{л}$ крови и больше. Число лейкоцитов особенно велико при хронических лейкозах, при острых лейкозах оно чаще всего держится на уровне $(12 - 15) \times 10^9/\text{л}$ крови.

Реактивные лейкоцитозы вызваны усилением действия стимулирующих пролиферацию и дифференцировку лейкоцитов факторов – «лейкопоэтинов», и выход форменных элементов из костного мозга. В качестве таких факторов могут быть цитокины, образующиеся в лейкоцитах под влиянием бактериальных токсинов и продуктов распада тканевых белков. В некоторых случаях в возникновении лейкоцитоза может участвовать перераспределительный механизм (при шоке, острой кровопотере). Реактивные лейкоцитозы возникают при многих инфекционных заболеваниях (за исключением брюшного тифа, острой малярии, бруцеллеза, кори, на высоте лихорадки, коревой краснухи, полиомиелита и

иногда миллиардного туберкулеза, при которых наблюдается лейкопения), интоксикациях, воспалительных процессах, эндокринных расстройствах, нарушениях нервной регуляции.

Особенно высокий лейкоцитоз наблюдается при инфекционных процессах, вызванных пневмококком, в первую очередь, при крупозной пневмонии. В этом случае число лейкоцитов, как правило, достигает $(20 - 30) \times 10^9/\text{л}$ крови. Лейкоцитоз, превышающий $20 \times 10^9/\text{л}$, также наблюдается при общем сепсисе, роже, цереброспинальном менингите. Описаны случаи, когда число лейкоцитов доходило до $100 \times 10^9/\text{л}$ крови.

Однако при слишком сильном воздействии этих веществ на костный мозг может наступить угнетение его функции. Поэтому отсутствие лейкоцитоза при инфекционных заболеваниях, которые, как правило, сопровождаются лейкоцитозом, является плохим признаком, указывающим на тяжесть интоксикации. Это наблюдается во многих случаях хронического сепсиса.

В редких случаях тяжелого сепсиса и злокачественной опухоли костного мозга количество лейкоцитов в литре крови может превысить $100 \times 10^9/\text{л}$, а лейкоцитарная формула напоминает лейкоэмическую картину крови. В этих случаях говорят о **лейкемоидной реакции костного мозга**.

Повышение количества лейкоцитов в периферической крови отмечают при экссудативном плеврите, перикардите, гастрите и др. Величина наблюдающегося при этом нейтрофильного лейкоцитоза колеблется в зависимости выраженности воспалительного процесса.

Лейкоцитоз характерен для различных гнойных процессов - гнойный аппендицит, гнойный холецистит, перитонит и др. При некоторых ограниченных гнойных процессах, например, при остром гнойном аппендиците значительный лейкоцитоз может появиться даже при нормальной температуре тела. Поэтому для диагностирования гнойного аппендицита, как и других острых местных нагноений, и для решения вопроса о немедленной операции подсчет лейкоцитов крови и исследование лейкоцитарной формулы крови имеет важное значение.

Кратковременный лейкоцитоз отмечается после значительных кровопотерь, при ранениях, кровотечениях и т. д. (так называемый постгеморрагический лейкоцитоз). В его возникновении,

по-видимому, роль играет рефлекторное возбуждение лейкопоэза продуктами тканевого распада.

При обширных ожогах причиной лейкоцитоза является возбуждение лейкопоэза продуктами тканевого распада, а иногда, также вторичная инфекция.

При инфаркте миокарда лейкоцитоз развивается в результате действия на костный мозг продуктов распада мышечных волокон сердца и образующихся под их воздействием стимуляторов лейкопоэза. При этом число лейкоцитов увеличивается до $(10 - 12) \times 10^9/\text{л}$ крови и более.

Лейкоцитоз наблюдается при некоторых злокачественных новообразованиях, в особенности при наличии распада и изъязвления опухолевых тканей.

Лейкоцитоз встречается при лимфогранулематозе, однако наблюдаются случаи этого заболевания, протекающие с нормальным числом лейкоцитов и даже с лейкопенией, особенно в поздних стадиях болезни.

Иногда отмечают лейкоцитоз во время агонии (агональный лейкоцитоз). В этом случае лейкоцитоз является, в основном, перераспределительным.

В зависимости от увеличения отдельных видов лейкоцитов различают нейтрофильный, эозинофильный, лимфоцитарный и моноцитарный патологические лейкоцитозы. За весьма редкими исключениями, всякий лейкоцитоз, как правило, бывает нейтрофильным.

Для характеристики лейкоцитоза важно знать процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов (лейкоцитарная формула), а также вид лейкоцитоза, определяемого по абсолютному содержанию различных видов лейкоцитов в единице объема крови (табл. 12).

Среди патологических лейкоцитозов особенно часто встречается нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия).

Нейтрофилия. Увеличение числа нейтрофилов в крови ($>6,5 \times 10^9/\text{л}$) называется нейтрофилией (рис. 48).

Таблица 12. Виды лейкоцитозов

Вид лейкоцитоза	Причины
<u>Патологические</u> нейтрофильный	гнойно-септические инфекции (бактериальные, грибковые, риккетсиозные, некоторые вирусные), отравления (угарный газ, мышьяк, ртуть, свинец, этиленгликоль), эндогенные интоксикации (эклампсия, кетоацидоз, уремия), кровотечения, некроз ткани, различные воздействия на ЦНС (травма, наркоз, кровоизлияние в мозг), злокачественные опухоли, подагра, первая стадия лучевой болезни, лекарственные препараты (адреналин, глюкокортикоиды, вакцины) и др.
эозинофильный	аллергические и аутоиммунные заболевания, паразитарные инвазии, вирусные и бактериальные инфекции, лекарственные препараты (пенициллин, сульфаниламиды и др.), при гипопункции коры надпочечников
базофильный	аллергические реакции, хронический миелолейкоз, состояние после спленэктомии, гипотиреоз
лимфоцитоз	вирусная, бактериальная инфекция, сопровождаемая гиперчувствительностью замедленного типа, тифопаратифозные заболевания, малярия, токсоплазмоз, лекарственные препараты (фенобарбитал, аспирин и др.)
моноцитоз	хронические инфекции (затяжной септический эндокардит, сифилис, туберкулез и др.), аутоиммунные и аллергические заболевания
<u>Физиологические</u>	прием пищи, физическая и эмоциональная нагрузка, у новорожденных, в поздние сроки беременности, принятие ванн

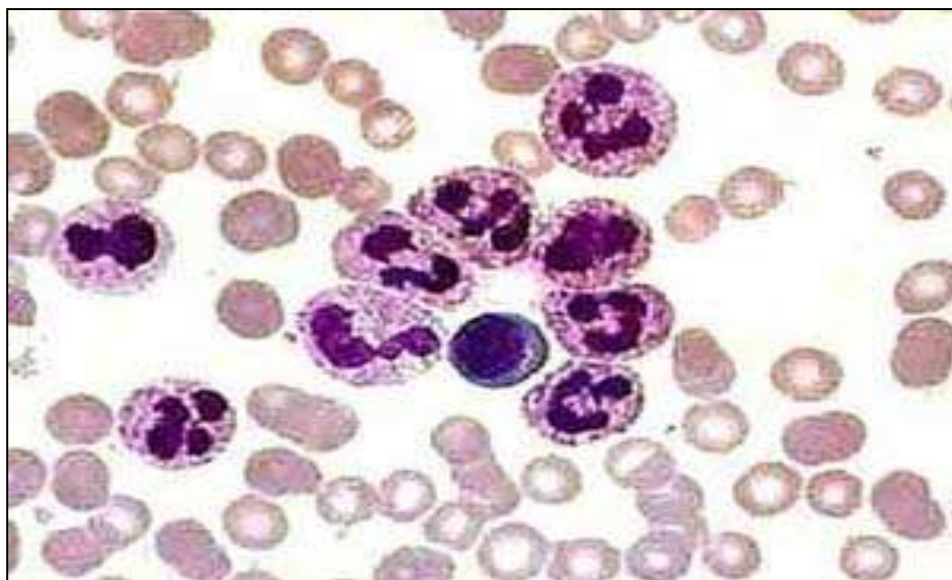


Рис. 48. Нейтрофильный лейкоцитоз

Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивается при острых воспалительных процессах. Однако при длительных хронических воспалительных процессах фагоцитарная активность нейтрофилов снижается; значительное снижение ее наблюдается при лейкозах и, особенно, при хроническом миелолейкозе.

Нейтрофильный лейкоцитоз может наблюдаться при осложнении гнойным процессом болезней, обычно протекающих с нормальным числом лейкоцитов в крови или лейкопенией (брюшной тиф, грипп), а также при некоторых заболеваниях костного мозга (остеомиелит, метастазы злокачественных опухолей в костный мозг).

Понятие об ядерном сдвиге нейтрофилов

При характеристике нейтрофильного лейкоцитоза необходимо учитывать вид ядерного сдвига нейтрофилов.

Ядерный сдвиг – это изменение соотношения молодых (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные) и зрелых (сегментоядерные) форм нейтрофильных лейкоцитов. В зависимости от направленности изменения различают ядерный сдвиг влево и вправо. Увеличение в крови молодых форм свидетельствует о ядерном сдвиге влево, а увеличение зрелых нейтрофилов с гиперсегментацией ядра (> 5 сегментов) на фоне исчезновения молодых клеток – о ядерном сдвиге вправо.

Нейтрофилия со сдвигом влево характерна для острых гнойных воспалительных процессов, например, гнойного аппендицита, гнойного холецистита, перитонита и др. При этом в кровь поступают незрелые лейкоциты: палочкоядерные и юные формы нейтрофилов (метамиелоциты), миелоциты, промиелоциты и даже бласты (при лейкемических реакциях).

Молодые формы лейкоцитов в крови нейтрофилов не появляются при физиологических нейтрофилиях (умеренные физиологические нагрузки – физические, психоэмоциональные, связанные с приемом пищи, переменой положения тела, нормально протекающая беременность с 4-5 мес., лактация); а также при судорогах, эпилепсии, слабой воспалительной реакции (поверхностных инфекционных воспалительных процессах, катарах кишечника, абортивных инфекциях, полиартритах, ранних стадиях неосложненных опухолей, введении лекарств и растворов, внутренних и наружных кровотечениях).

Выделяют следующие **виды ядерного сдвига влево**: **гипорегенеративный** (увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов); **регенеративный** (появление метамиелоцитов и увеличение палочкоядерных); **гиперрегенеративный** (появление в крови миелоцитов, метамиелоцитов и увеличение палочкоядерных нейтрофилов); **лейкемоидный** (в мазке обнаруживаются промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты).

Небольшой нейтрофильный лейкоцитоз бывает в случаях легкого и умеренного течения острых инфекционных заболеваний, при некоторых злокачественных опухолях без язвенного распада, иногда после внутривенных вливаний.

Нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево наблюдается при многих тяжело протекающих острых инфекционных заболеваниях (сыпном тифе, дифтерии, дизентерии, цереброспинальном менингите, роже, сепсисе и др.), при обострении хронических инфекций (например, туберкулеза легких), в случаях крупозной пневмонии, а также при гриппозной бронхопневмонии.

При нейтрофильных лейкоцитозах, наблюдающихся при тяжелых инфекционных заболеваниях, интоксикациях, а также лейкопениях может наблюдаться **дегенеративный** ядерный

сдвиг влево (увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов и сегментоядерных нейтрофилов с наличием дегенеративных изменений в их цитоплазме и ядрах). Данный сдвиг отражает терминальную стадию угнетения гранулоцитопоэза после его предшествующей запредельной стимуляции.

Числовым выражением ядерного сдвига является индекс ядерного сдвига (ИЯС, или индекс Н.Н. Боброва).

$$И.Я.С. = \frac{\text{палочкоядерные} + \text{метамиелоциты} + \text{миелоциты} + \dots (\%)}{\text{сегментоядерные} (\%)}$$

(в норме этот индекс равен 0,05-0,10).

На основании И.Я.С. можно оценивать степень тяжести воспалительного процесса. Увеличение ИЯС до 0,2-0,4 указывает на легкую степень, до 0,6-0,8 – на среднюю степень, более 0,8 – на тяжелую степень воспалительного процесса.

Легкая и средняя степень индекса ядерного сдвига отмечается в случае недостаточности вирулентности возбудителя или поверхностно локализующегося очага воспаления и свободного выхода гноя наружу, легких случаях острых инфекций и протозойных заболеваний – ангины, малярии во время приступа, нагноительных заболеваниях глаз, ушей, зева, вскрытия абсцесса, местном нагноении раны, затяжном сепсисе, эндокардите, распаде опухоли.

Тяжелая степень индекса ядерного сдвига отмечается при обширных воспалительных процессах, вызванных высокопатогенными микроорганизмами.

Ядерный нейтрофильный сдвиг вправо возникает при первичном угнетении миелопоэза – апластических состояниях, мегалобластическом кроветворении. Сопровождается гиперсегментацией ядер нейтрофилов и дегенеративными изменениями их цитоплазмы. Могут наблюдаться при мегалобластических состояниях, апластических анемиях.

Базофилия. Увеличение числа базофилов ($> 0,1 \times 10^9/\text{л}$) в крови встречается редко, обычно при миелопролиферативных за-

болеваниях. При этом, кроме зрелых базофилов, в крови обнаруживается значительное количество базофильных миелоцитов.

Базофилия может развиваться при аллергических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях (неспецифический язвенный колит), гипофункции щитовидной железы.

Эозинофилия. Увеличение числа эозинофилов в крови ($>0,4 \times 10^9/\text{л}$) называется эозинофилией. Оно наблюдается при глистных инвазиях, являющихся наиболее частой причиной эозинофилии. Поэтому при определении последней следует прежде всего исследовать кал на яйца глистов. Эозинофилы уничтожают личинок паразитов («киллеры» личинок). Эту роль они выполняют благодаря наличию в гранулах катионного белка – «главного основного протеина», способного лизировать личинки.

Особенно высокая эозинофилия характерна для поражения эхинококком и трихинеллами. При трихинеллезе содержание эозинофилов в крови может достигать 30-50% и более. При кишечных глистах эозинофилия редко превышает 8-12%. Эозинофилия с одновременной анемией наблюдается при наличии кровососущих паразитов.

Эозинофилия отмечается при бронхиальной астме (особенно в промежутках между приступами и в начале их), сенной лихорадке, крапивнице, сывороточной болезни. Поэтому наличие большого количества эозинофилов может быть использовано для дифференцирования бронхиальной астмы от сердечной астмы, а также от бронхитов с приступами удушья, напоминающих бронхиальную астму.

При аллергических заболеваниях и реакциях эозинофилы выполняют транспортную и антитоксическую функции. Они переносят продукты распада белка, обладающие антигенными свойствами, предотвращая местное скопление антигенов, а также обладают способностью к активному фагоцитозу.

Эозинофилия встречается нередко у лиц с повышенной возбудимостью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, при ряде кожных заболеваний, по-видимому, аллергического характера (псориаз, хроническая экзема и др.).

При острых инфекционных заболеваниях начинающееся повышение количества лимфоцитов наряду с появлением эозинофилов является благоприятным признаком, предвещающим вы-

здоровление. В первые дни после выздоровления процент эозинофилов продолжает нарастать и может на короткое время превысить нормальный уровень (постинфекционная эозинофилия).

При скарлатине, остром ревматическом полиартрите, остром гломерулонефрите также наблюдается незначительная (6-8%) эозинофилия. Эозинофилию отмечают при злокачественных опухолях, в некоторых случаях висцерального сифилиса.

Эозинофилия как постоянный признак сопутствует хроническому миелоидному лейкозу. При этом значительно увеличивается абсолютное количество эозинофилов в крови, процент же их, ввиду резкого увеличения общего количества лейкоцитов, остается нормальным или даже понижается.

Лимфоцитоз. Увеличение числа лимфоцитов в крови ($3 \times 10^9/\text{л}$) называется лимфоцитозом.

Различают абсолютное и относительное увеличение числа лимфоцитов в крови (лимфоцитоз). В последнем случае имеется лишь увеличение процента лимфоцитов в лейкоцитарной формуле без повышения их общего количества. Чаще встречается относительный лимфоцитоз, который наблюдается при всех нейтропениях: при брюшном тифе, при анемии Бирмера, гриппе, некоторых хронических спленомегалиях, Базедовой болезни, Аддисоновой болезни, алейкии, некоторых авитаминозах, голодании, алиментарной дистрофии, в период выздоровления после перенесенных острых инфекционных заболеваний, после различных профилактических прививок.

Абсолютный лимфоцитоз чаще обусловлен иммунными ответами на инфекционные и неинфекционные антигены и суперантигены, поликлональные иммуностимуляторы. Выраженный лимфоцитоз возникает при всех инфекциях, характеризующихся внутриклеточным персистированием возбудителей, а также аутоиммунных процессах.

Увеличение лимфоцитов в крови наблюдается при доброкачественном течении туберкулеза, при хроническом и доброкачественном течении сифилиса, после подкожного впрыскивания адреналина, при коклюше (одновременно с выраженным лейкоцитозом).

Лимфоцитоз отмечают при некоторых редких формах язвенной некротической ангины, так называемой лимфоцитарной

ангины, при которой помимо высокого процента лимфоцитов в крови могут встречаться и юные формы их вплоть до лимфобластов.

При хроническом лимфолейкозе общее количество лейкоцитов может достигать до $(300-500) \times 10^9$ в 1 л крови и больше, а процент лимфоцитов достигать 90-95. При лимфолейкозах микроскопическое исследование крови сопровождается обнаружением в каждом поле зрения почти исключительно одних лимфоцитов, причем наряду со зрелыми лимфоцитами в большом количестве встречаются лимфобласты.

Моноцитоз. Увеличение числа моноцитов в крови ($>0,7 \times 10^9$ /л) называется моноцитозом. Моноциты обладают способностью к движению и фагоцитозу, однако эти свойства у моноцитов выражены в меньшей степени, чем у нейтрофилов.

Увеличение количества моноцитов в крови является показателем защитной реакции системы мононуклеарных фагоцитов.

Увеличение процента моноцитов в лейкоцитарной формуле при нормальном или слегка повышенном общем количестве лейкоцитов наблюдается в периоде выздоровления после перенесенных острых инфекционных болезней, после приступа возвратного тифа, во время приступа малярии, часто при хронической или скрытой малярии, иногда при злокачественных опухолях.

Моноцитоз часто сопровождает глистные инвазии, хронически протекающие инфекции с наличием гранулематозного воспаления (сифилис, туберкулез, сепсис), брюшной тиф и другие сальмонеллезы, хронически протекающий септический эндокардит. Моноцитоз наблюдается, как правило, при синдроме Банти, при моноцитарной ангине, наблюдающейся у молодых людей и характеризующейся длительным повышением температуры, увеличением печени и селезенки, ангиной и резким моноцитозом (до 20-40 % и выше).

ЛЕЙКОПЕНИИ

Лейкопения – это снижение количества лейкоцитов в крови ниже 4×10^9 /л. Уменьшение количества лейкоцитов может происходить как равномерно, так и с преимущественным снижением какой-либо одной формы (нейтро-, эозино-, моноцито- и лимфоцитопения). Уменьшение процента базофилов не имеет диагностического значения ввиду незначительного содержания их в нормальной крови.

Лейкопения может быть физиологической (leucopenia innocens – конституциональная лейкопения), встречающаяся у 2-12% здоровых индивидуумов европеоидной расы и патологической.

В основе развития лейкопений лежат следующие механизмы:

- снижение продукции лейкоцитов и выхода их из костного мозга в кровь (угнетение лейкопоэза вследствие токсического воздействия на лейкопоэтическую ткань или поражение ее, например, опухолевыми метастазами);
- усиленное разрушение лейкоцитов в периферической крови, костном мозге химическими, лекарственными веществами, иммунными факторами;
- активация апоптоза;
- увеличение выхода лейкоцитов (хоуминг) в ткани для выполнения функций;
- перераспределение пулов лейкоцитов в сосудах.

Лейкопению наблюдают при так называемой алейкии (при панмиелофтизе), которая развивается в результате поражения костного мозга при сепсисе, под влиянием химических ядов (бензол), при лучевой болезни, при употреблении в пищу перезимовавших в поле злаков, при некоторых авитаминозах, алиментарной дистрофии.

Угнетение лейкопоэтической функции костного мозга является преобладающим в патогенезе лейкопении. При этом наряду с тяжелой анемией и сильным понижением числа тромбоцитов в крови наблюдается резкое понижение числа лейкоцитов, иногда до нескольких сотен клеточных элементов в 1 мл крови.

Небольшая лейкопения наблюдается иногда и после профилактического введения противотифозной вакцины.

Лейкопения за счет уменьшения количества нейтрофилов (нейтропения) отмечается при брюшном тифе, гриппе, оспе, кори на высоте лихорадки, краснухе, иногда – при милиарном туберкулезе.

Появление значительного лейкоцитоза при гриппе должно вызвать подозрение на осложнение пневмонией.

При аутоиммунных лейкопениях сочетаются ускоренная гибель клеток-предшественников, а также аутоиммунный цитолиз зрелых лейкоцитов в крови и тканях.

Лимфопения при стрессе связана с ускоренным хоумингом и с активацией апоптотической гибели лимфоцитов в органах лимфопоэза. Ускорение апоптотической гибели лимфоцитов отмечается при ВИЧ-инфекции.

Развитие лейкопении возможно после первичного лейкоцитоза в результате активной гибели лейкоцитов в гнойных очагах и истощения ресурсов гранулопоэза. Так, при остром приступе малярии вначале отмечается небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, быстро переходящий в лейкопению.

Наибольшее практическое значение среди лейкопений имеет **нейтропения** (количество нейтрофилов ниже $2 \times 10^9/\text{л}$). Уменьшение процента нейтрофилов в лейкоцитарной формуле указывает на абсолютную нейтропению в том случае, если общее число лейкоцитов не увеличено.

При лейкоцитозе уменьшение процента нейтрофилов может говорить лишь об **относительной нейтропении**. Как правило, нейтропения наблюдается наряду с лейкопенией.

За редкими исключениями истинная лейкопения возникает за счет абсолютного уменьшения числа нейтрофилов крови. Уменьшение количества нейтрофилов в крови является последствием тяжелого повреждения костного мозга.

Уменьшение продукции нейтрофилов может быть вызвано инфекционными заболеваниями. Очень часто нейтропения отмечается при брюшном тифе. В первые несколько дней от начала болезни наблюдается небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, который, быстро сменяется лейкопенией.

Также нейтропения характерна для вирусных заболеваний: гриппа, вирусного гепатита, краснухи, ветряной оспы и др. При малярии нейтропения обнаруживается между периодами лихорадки. Нейтропения с лимфопенией характерна для ВИЧ-инфекции.

Гранулоцитопоз угнетает ионизирующее излучение, при этом в крови надлюдается панцитопения. Миелотоксическим действием на костный мозг обладают химические вещества: производные бензола, нитрозосоединения, пестициды, продукты перегонки нефти и др. Нейтропения развивается при употреблении в пищу перезимовавших в поле злаков. Цитостатические препараты могут вызывать нейтропению путем повреждения ДНК или нарушения ее синтеза. Подобным образом действуют некоторые лекарственные препараты: антигистаминные, левомецетин и др.

В основе нейтропений могут лежать аллергические реакции II типа по классификации Джелла и Кумбса.

При дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в результате нарушения синтеза ДНК продуцируются ненормальные предшественники гранулоцитов, которые гибнут в костном мозге – неэффективный гранулоцитопоз. При этом число лейкоцитов достигает $(2-4) \times 10^9$ /л крови. Нейтропения является постоянным симптомом наряду с уменьшением числа эритроцитов и тромбоцитов.

Нейтропения часто развивается в финале сепсиса и свидетельствует об истощении костномозговой функции, являясь неблагоприятным прогностическим признаком.

Белковое голодание, дефицит витаминов, микроэлементов также вызывает уменьшение образования гранулоцитов в костном мозге. Вытеснение нормального роста кроветворения происходит при метастазах рака в костный мозг, острых лейкозах. Резкое снижение нейтрофилов в крови наблюдается при синдроме «ленивых лейкоцитов». При этом нарушена подвижность лейкоцитов и снижен их выход из костного мозга.

Лейкопения иногда встречается при приеме лекарственных препаратов (больших доз бутадииона, сульфаниламидов, барбитуратов, новарсенола). Во многих случаях причиной этой медикаментозной лейкопении является выработка в организме аутоантител против собственных гранулоцитов, что может привести к

почти полному исчезновению зернистых лейкоцитов в крови (агранулоцитоз).

Повышенное разрушение нейтрофилов может быть связано с гаптенным или аутоиммунным механизмами (см. далее иммунный агранулоцитоз), реже вследствие идиосинкразии – генетически обусловленной гиперчувствительности к лекарственному препарату, в основе которой лежат дефекты ферментных систем метаболизма лекарств.

Часто при ряде заболеваний, сопровождающихся спленомегалией, нейтропения обусловлена секвестрацией и повышенным разрушением нейтрофилов в селезенке, при этом отмечается панцитопения. Лейкопения отмечается при многих хронических спленомегалиях, особенно при синдроме Банти, при котором количество лейкоцитов может понизиться до $(2-3) \times 10^9/\text{л}$ крови.

Перераспределительная нейтропения наблюдается при анафилактическом шоке, инфекциях с выраженной эндотоксемией, при гемодиализе. Во время сеансов гемодиализа при контакте крови с диализной мембраной активируется комплемент (С3), вследствие чего происходит скопление их в сосудах легких.

Перераспределительная лейкопения развивается при так называемом гемоклазическом кризе при введении в кровь чужеродного белка. Таков же механизм лейкопении при анафилактическом шоке. Причиной перераспределительной лейкопении в этих случаях следует считать расширение сосудов брюшной полости, замедление тока крови и накопление в этих сосудах огромного числа лейкоцитов.

Иногда нейтропения бывает наследственного характера вследствие генетического дефекта образования нейтрофилов.

Опасным видом лейкопении является **агранулоцитоз** – крайняя степень нейтропении – клинико-гематологический синдром, характеризующийся резким снижением в периферической крови количества лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или гранулоцитов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ вплоть до полного их исчезновения. Различают три формы агранулоцитоза: миелотоксический, иммунный и идиопатический (когда причина развития болезни не установлена).

Миелотоксический агранулоцитоз развивается при воздействии на костный мозг некоторых факторов, угнетающих грану-

лоцитопоз. Подавляются клетки-предшественницы миелопоэза, снижается их пролиферативная активность, нарушается дифференциация клеток гранулоцитарного ряда. Причинами развития миелотоксического агранулоцитоза может быть прием некоторых лекарств: цитостатиков, аминазина, бутадиона, сульфаниламидов, левомецетина, действие бензола и его производных, воздействие ионизирующей радиации, вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, грипп).

В периферической крови уменьшается количество лейкоцитов. Значительно уменьшается число нейтрофилов, отсутствуют эозинофилы, базофилы, уменьшается количество моноцитов, тромбоцитопения. Ретикулоциты отсутствуют, количество эритроцитов снижено. В костном мозге снижается общее количество клеток. При миелотоксическом агранулоцитозе, в отличие от иммунного агранулоцитоза, чаще поражаются все три ростка костного мозга (белый, красный, тромбоцитарный). При тяжелой форме миелотоксического агранулоцитоза может наступить полное опустошение костного мозга (аплазия, или панмиелофтиз).

Иммунный агранулоцитоз обусловлен появлением образования антител. Он может быть гаптенным и аутоиммунным (Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И., 2009).

Гаптенный агранулоцитоз развивается при приеме лекарств, являющихся гаптенами: анальгина, бутадиона, барбитуратов, противотуберкулезных средств и др. Лекарственные препараты, являющиеся гаптенами, соединяются на поверхности нейтрофила с белком и превращаются в полноценный антиген. Модифицированные белки распознаются лимфоцитами, развиваются реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-опосредованный лизис (аллергические реакции II типа по Джеллу и кумбсу).

Гаптенный агранулоцитоз протекает с тяжелой клинической картиной (язвенно-некротические поражения слизистых полости рта, некротические ангины, энтеропатии, высокая температура, резкая слабость), в 10% случаях бывают летальными. При гаптенных агранулоцитозах из периферической крови полностью исчезают гранулоциты, моноциты. Поэтому уже в первые дни болезни присоединяются тяжелые инфекционные осложнения.

При аутоиммунных агранулоцитозах появляются антитела к специфическим антигенам нейтрофилов. Аутоиммунный агранулоцитоз не связан с действием лекарственных препаратов и развивается при различных аутоиммунных процессах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, гломерулонефрите, а также хроническом лимфолейкозе и др. При аутоиммунном агранулоцитозе образуются аутоантитела к лейкоцитам. В периферической крови уменьшается количество гранулоцитов и моноцитов, в костном мозге снижается общее количество клеток. Часто аутоиммунный агранулоцитоз сочетается с аутоиммунными анемией и тромбоцитопенией. Однако возможно развитие изолированной формы, при которой эритроцитарный и тромбоцитарный ростки сохранены. При выходе из иммунного агранулоцитоза в периферической крови сначала появляются плазматические клетки, единичные миелоциты, одновременно или на день раньше – моноцитоз, а затем – зрелые гранулоциты. Количество их быстро увеличивается, в течение недели состав крови нормализуется.

Независимо от происхождения, при агранулоцитозе отмечается симптомокомплекс, связанный со снижением резистентности к бактериальной и грибковой инфекции: боль в горле, вплоть до тяжелой ангины, лихорадка, воспаление слизистых оболочек рта, носа, ротоглотки, носоглотки, иногда – глаз, половых органов. Возможно появление пиодермии и поверхностных микозов.

Эозинопения (снижение относительного уровня эозинофилов менее 1 % или абсолютного количества менее $0,09 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается при введении стероидных гормонов, стрессе, гиперкортицизме, в послеприступном периоде анафилактических заболеваний, в первые дни инфаркта миокарда, в период разгара многих инфекционных заболеваний и т.д.

Уменьшение процента эозинофилов в крови или полное исчезновение их из крови наблюдается, как правило, почти при всех острых инфекционных заболеваниях в разгаре болезни.

Эозинопения при многих хронических инфекционных заболеваниях и интоксикациях считается неблагоприятным признаком, указывающим на тяжесть интоксикации.

Эозинопения может наблюдаться при тяжелом течении тех заболеваний, которые при более легком течении сопровождаются эозинофилией (например, при глистных инвазиях, вызывающих

тяжелую анемию и истощение организма). То же самое имеет место, если эти заболевания осложняются каким-либо нагноительным процессом. В период разгара аллергической реакции количество эозинофилов и базофилов крови может снижаться, так как эти клетки скапливаются в зоне аллергических реакций.

Эозинопения отмечается при анемии Бирмера в периоде обострения болезни до начала лечения, а также при острой форме лейкоза.

Лимфоцитопения (лимфопения, уменьшение количества лимфоцитов менее $0,8 \times 10^9/\text{л}$) встречается редко. Она может наблюдаться при тяжелых острых инфекционных заболеваниях, особенно при остром сепсисе, туберкулезе лимфатических узлов, протекающем с лейкопенией, часто при кори, при инфицировании ВИЧ, иногда во время приступа пароксизмальной гемоглобинурии, в случаях обширной деструкции лимфоидной ткани при саркоме, раке, при иммуносупрессивной лекарственной терапии, при дренировании грудного лимфатического протока.

В основе развития лимфопении может быть хоуминг лимфоцитов в ткани, их апоптоз при стрессе, гиперкортицизме под влиянием высоких доз глюкокортикоидов.

Относительная лимфопения наблюдается при лейкемическом миелолейкозе, при котором процент лимфоцитов может равняться 1-2 и даже меньше, но абсолютное количество их нередко значительно увеличено; при значительных нейтрофильных лейкоцитозах, например, при крупозной пневмонии, сепсисе и т. д.

Моноцитопения (уменьшение количества моноцитов в крови менее $0,15 \times 10^9/\text{л}$) отмечается при тяжелых септических заболеваниях, при миелоидных и лимфатических лейкозах она является относительной.

Классически абсолютное количество лейкоцитов определяют путем подсчета в камере Горяева. Имеющиеся автоматические счетчики работают на принципе скачка импеданса при просасывании клетки через отверстие в кристалле, внутри которого создано электромагнитное поле, или по принципу темнопольного эффекта.

Лабораторные работы

Работа 1. Подсчет количества лейкоцитов.

Приготовление разведения крови в 20 раз 3% раствором уксусной кислоты можно осуществлять в пробирке с помощью автоматических пипеток. Для этого в пробирку последовательно вносим 0,4 мл (400 μ l) 3% раствора уксусной кислоты и 20 μ l крови. Содержимое пробирки вносим в камеру Горяева и осуществляем подсчет лейкоцитов в 100 незаштрихованных больших квадратах сетки камеры Горяева.

Подсчет лейкоцитов может быть также осуществлен с помощью меланжера. Из вены уха кролика набираем в меланжер для лейкоцитов кровь до метки 0,5 и доводим 3% раствором уксусной кислоты до метки 11 (разведение в 20 раз), тщательно встряхиваем в течение 5 минут. Выпускаем 1-2 капли из меланжера на ватный шарик и затем заполняем камеру Горяева.

Расчет количества лейкоцитов производим по формуле:

$$X = \frac{A \times 20 \times 4000}{1600} \times 1000000 \text{ где}$$

X – количество лейкоцитов в 1 л крови,

A – сумма лейкоцитов в 100 больших квадратах камеры,

20 – степень разведения крови в меланжере,

(4000 и 1600) – параметры камеры Горяева.

После сокращения величин подсчет количества лейкоцитов можно осуществлять по формуле:

$$X = A \times 50 / \mu\text{l} = A \times 50 \times 10^6 / \text{л}$$

Определение количества лейкоцитов в единице объема крови с помощью меланжера осуществляют следующим образом. Набирают в меланжер для лейкоцитов кровь до метки 0,5 и доводят 3% раствором уксусной кислоты до метки 11 (разведение в 20 раз), тщательно встряхивают в течение 5 минут. Выпускают 1-2 капли из меланжера на ватный шарик и затем заполняют камеру Горяева. Подсчет производят в 100 больших (незаштрихованных) квадратах.

Работа 2. Подсчет лейкоцитарной формулы в мазках крови человека в норме, при лейкоцитозах и лейкопениях.

Ход работы: Подсчет лейкоцитарной формулы проводят с помощью иммерсионной системы микроскопа (объектив 90, окуляр 7). Под иммерсионным объективом просматриваем мазки крови, обращая внимание на вид и размеры лейкоцитов, окраску зернистости в их цитоплазме, форму и дифференциацию ядра. Для выведения лейкоцитарной формулы требуется подсчитать подряд 100 (200) лейкоцитов. Подсчет ведут по зигзагообразной линии («линии Меандра»): 3-5 полей зрения вдоль края мазка, затем 3-5 полей зрения под прямым углом к середине мазка, потом 3-5 полей зрения параллельно краю и вновь под углом 90° возвращаются к краю мазка. Подсчитывают только целые, не разрушенные клетки.

Для подсчета лейкоцитарной формулы пользуются счетчиком либо чертят квадрат (10 × 10 клеток), в каждую из которых внесены все лейкоциты, обнаруженные в мазке. В настоящее время для подсчета лейкоцитарной формулы пользуются специальным клавишным счетчиком, на каждой клавише которого отмечена начальная буква названия лейкоцитов. При подсчете нажимают на соответствующие клавиши и в окошечке над каждой клавишей появляется цифра, обозначающая количество данных лейкоцитов. Одновременно в окошечке в конце счетчика фиксируется общее количество лейкоцитов. Когда счетчик покажет, что сосчитано 100 лейкоцитов, в окошечках над каждой клавишей будет указано количество отдельных видов лейкоцитов на 100 лейкоцитов, т. е. будет указан процент каждого вида лейкоцитов.

Подсчет лейкоцитов и оценка морфологии эритроцитов допустимы только в тонкой части мазка, где эритроциты лежат одиночно, а не сложены в «монетные столбики». Лейкоциты располагаются в мазке неравномерно: более крупные клетки (моноциты, эозинофилы, нейтрофилы) встречаются чаще по краю мазка, более мелкие лимфоциты – в середине. Поэтому подсчет лейкоцитарной формулы следует проводить как по краю, так и по середине мазка. Если в мазке обнаруживаются патологические формы лейкоцитов, не помеченные в приведенной форме гемограммы, то сведения об их названии и числе заносятся в графу «Примечание».

По результатам подсчета составляем лейкограмму, заключение, указываем выявленные изменения в лейкоцитарной формуле, подсчитать ИЯС.

Работа 3. Анализ гемограмм больных с лейкоцитозами и лейкопениями.

Задачи:

1.

Назвать характерные изменения лейкоцитов при аскаридозе и остром гнойном аппендиците. Описать возможный механизм их возникновения.

2.

После длительного приема цитостатических препаратов у больного возникла некротическая ангина. Какие при этом могут наблюдаться изменения общего количества лейкоцитов и лейкограммы? Каков механизм их возникновения? Чем обусловлен некротический характер ангины?

3.

У больного М., 53 года, поступившего в хирургическую клинику с диагнозом флегмона бедра, несмотря на оперативное вмешательство, общее состояние оставалось тяжелым, наблюдались озноб, высокая температура тела ($39 - 40,5^{\circ}\text{C}$) с суточными колебаниями $3 - 5^{\circ}\text{C}$, тахикардия, одышка.

Результаты общего анализа крови: Нв – 83 г/л, эритроциты – $3 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель – 0,83, лейкоциты – $80 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $220 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 50 мм/ч. Лейкограмма: базофильные гранулоциты – 0 %, эозинофильные гранулоциты – 0 %, промиелоциты – 3 %, миелоциты – 7 %, метамиелоциты – 20 %, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты – 28 %, сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты – 30 %, лимфоциты – 11 %, моноциты – 1 %.

Охарактеризовать количественные изменения лейкоцитов и лейкограммы у больного. Как называется такая реакция крови? Каков механизм ее возникновения? С какой патологией крови следует дифференцировать данные изменения у больного?

Темы рефератов:

1. Этиология и патогенез агранулоцитоза.
2. Этиология и патогенез гипопластических состояний кроветворения; цитостатическая болезнь.
3. Наследственные нейтропении и аномалии лейкоцитов.

Тесты:

1. *Одной из стадий развития нейтрофильного лейкоцита является:*

- a) миелобласт
- b) пролимфоцит
- c) промоноцит
- d) монобласт

2. *Одной из стадий развития лимфоцита является:*

- a) миелобласт
- b) лимфобласт
- c) промоноцит
- d) монобласт

3. *Стадиями развития моноцита являются:*

- a) миелобласт
- b) пролимфоцит
- c) промоноцит
- d) монобласт

4. *Морфологически распознаваемая клетка гранулоцитарного ряда – это:*

- a) лимфобласт
- b) миелобласт
- c) монобласт
- d) эритробласт

5. *Гранулоциты образуются в:*

- a) селезенке
- b) костном мозге
- c) печени
- d) лимфатических узлах

6. *К мононуклеарам относятся:*
- a) эозинофил
 - b) моноцит
 - c) нейтрофил
 - d) базофил
7. *Функциями нейтрофилов являются:*
- a) синтез антител
 - b) фагоцитоз
 - c) секреция ферментов и бактерицидных веществ
 - d) секреция гистамина и гепарина
8. *Подсчет количества лейкоцитов производится:*
- a) в мазке крови
 - b) в камере Горяева
 - c) в специальной пробирке
 - d) фотоколориметрически
9. *Подсчет лейкоцитарной формулы производится:*
- a) в мазке крови
 - b) в камере Горяева
 - c) в специальной пробирке
 - d) фотоколориметрически
10. *Лейкоцитарная формула – это:*
- a) процентное содержание всех видов лейкоцитов
 - b) абсолютное количество всех лейкоцитов
 - c) отношение содержания незрелых форм лейкоцитов к зрелым
 - d) соотношение зернистых и незернистых форм лейкоцитов
11. *Особенности лейкоцитарной формулы у детей:*
- a) при рождении преобладают лимфоциты
 - b) в 5 лет преобладают нейтрофилы
 - c) на 5 день не отличается от лейкоцитарной формулы взрослых
 - d) в 2 года преобладают лимфоциты

12. *Физиологический лейкоцитоз может наблюдаться:*
- a) при приеме глюкокортикоидов
 - b) после еды
 - c) при физической нагрузке
 - d) в период сна
13. *Причины перераспределительных лейкоцитозов:*
- a) беременность
 - b) кровопотеря
 - c) лихорадка
 - d) прием пищи
14. *Какой вид лейкоцитоза наиболее часто возникает при острых гнойных воспалительных процессах?*
- a) эозинофильный
 - b) лимфоцитарный
 - c) нейтрофильный
15. *Какой вид лейкоцитоза наиболее часто возникает при аллергических реакциях?*
- a) эозинофильный
 - b) нейтрофильный
 - c) лимфоцитарный
16. *Какой вид лейкоцитоза наиболее часто возникает при хронических воспалительных процессах?*
- a) эозинофильный
 - b) базофилия
 - c) нейтрофильный
 - d) моноцитарный
17. *Индекс ядерного сдвига – это:*
- a) отношение содержания незрелых форм нейтрофильных лейкоцитов к зрелым;
 - b) соотношение зернистых и незернистых форм лейкоцитов;
 - c) отношение содержания сегментоядерных лейкоцитов к палочкоядерным лейкоцитам;
 - d) отношение миелобластов к миелоцитам.

18. *Виды ядерных сдвигов влево:*

- a) миелоцитарный
- b) дегенеративный
- c) моноцитарный
- d) лейкомоидный

19. *Ядерный сдвиг вправо – это:*

- a) увеличение общего содержания лейкоцитов
- b) увеличение процентного содержания зрелых форм нейтрофильных лейкоцитов
- c) увеличение процента лимфоцитов
- d) увеличение зернистых лейкоцитов

20. *Ядерный сдвиг влево – это:*

- a) уменьшение зрелых лейкоцитов от общего содержания лейкоцитов
- b) увеличение содержания незрелых форм нейтрофильных лейкоцитов
- c) увеличение процента лимфоцитов
- d) уменьшение зернистых лейкоцитов

21. *Ядерный сдвиг показывает:*

- a) вид лейкоцитоза
- b) степень тяжести воспаления
- c) вид лейкопении
- d) стадию воспаления

22. *Какой индекс служит для оценки степени ядерного сдвига в лейкоцитарной формуле:*

- a) Боброва
- b) Тиффно
- c) ядерно-цитоплазматический

23. *Эозинофильный лейкоцитоз развивается при:*

- a) вирусных заболеваниях
- b) аутоиммунных процессах
- c) бактериальных инфекциях в стадию выздоровления

24. *Эозинофильный лейкоцитоз может быть признаком:*
- a) крупозной пневмонии
 - b) туберкулеза
 - c) глистной инвазии
 - d) инфаркта миокарда
 - e) вирусного гепатита
25. *Относительный лимфоцитоз – это:*
- a) увеличение % лимфоцитов в лейкоцитарной формуле на фоне лейкопении
 - b) увеличение % лимфоцитов в лейкоцитарной формуле на фоне лейкоцитоза
 - c) увеличение % лимфоцитов в лейкоцитарной формуле при нормальном количестве лейкоцитов
26. *Патологический лейкоцитоз наблюдается при:*
- a) принятии горячих ванн
 - b) беременности
 - c) приеме глюкокортикоидов
 - d) гельминтозах
27. *При вирусных инфекциях чаще наблюдается:*
- a) эозинофилия
 - b) нейтрофилез
 - c) моноцитоз
 - d) лимфоцитоз
28. *Прием цитостатиков приведет к:*
- a) нейтрофильному лейкоцитозу
 - b) моноцитозу
 - c) тромбоцитозу
 - d) агранулоцитозу
29. *Для грибковых заболеваний характерны:*
- a) эозинофилия
 - b) лимфоцитоз
 - c) моноцитопения

30. Дифференциальный диагноз лейкемоидной реакции нейтрофильного типа проводится с:

- a) хроническим лимфолейкозом
- b) хроническим миелолейкозом
- c) острым миелобластным лейкозом
- d) острым лимфобластным лейкозом

31. Критерием агранулоцитоза является:

- a) количество лейкоцитов $< 2,5 \times 10^9 / \text{л}$
- b) количество лейкоцитов $< 1 \times 10^9 / \text{л}$
- c) полное отсутствие незернистых лейкоцитов
- d) увеличение содержания незернистых лейкоцитов

32. Агранулоцитоз – это:

- a) увеличение содержания в крови агранулоцитов
- b) резкое уменьшение содержания в крови гранулоцитов
- c) исчезновение в клетках специфической зернистости

Ответы:

1a, 2b, 3cd, 4b, 5b, 6b, 7bc, 8b, 9a, 10a, 11d, 12bc, 13ad, 14c, 15a, 16d, 17a, 18bd, 19b, 20b, 21b, 22a, 23bc, 24c, 25a, 26cd, 27d, 28d, 29b, 30b, 31b, 32b.

ЛЕЙКОЗЫ

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез и гематологические характеристики различных видов лейкозов.

Задачи занятия – студент должен:

Знать:

- определение, классификацию, этиологию и патогенез лейкозов;
- гематологические признаки различных видов лейкозов;
- патогенетические и гематологические отличия лейкозов от лейкоцитозов;

Уметь:

- определять морфологические признаки лейкоза;
- отличать по лейкограмме лейкоз от лейкоцитоза;
- дифференцировать основные формы лейкозов по картине периферической крови.

Ознакомиться:

- с морфофункциональными особенностями лейкозных клеток в крови у больных различными видами лейкозов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Гемобластозы. Лейкозы. Этиология лейкозов. Современные теории возникновения лейкозов. Патогенез лейкозов.
2. Особенности лейкозных клеток.
3. Классификация лейкозов.
4. Морфологическая картина крови больных при острых и хронических лейкозах.
5. Основные клинические проявления лейкозов. Патогенез основных клинических синдромов при лейкозах.
6. Принципы диагностики и терапии лейкозов.
7. Понятие о лейкомоидных реакциях. Отличие лейкозов от лейкомоидных реакций.

Гемобластозы (haemoblastosis; гемо – кровь + гр. blastos – росток, зародыш) – общее название опухолей, исходящих из клеток кроветворных органов.

Гемобластозы подразделяются на две группы: 1) лейкозы — системные процессы с первичным опухолевым поражением костного мозга; 2) гематосаркомы — внекостномозговые первоначально локальные опухоли (преимущественно в лимфатических узлах) с возможной их генерацией в кроветворные органы, включая костный мозг.

Лейкоз (leukos – белый) – это системное опухолевое заболевание костномозгового происхождения, причиной развития которого является образование мутантного клона, исходящего из родоначальных кроветворных клеток, и проявляющееся анаплазией, гиперплазией, дисплазией и метаплазией кроветворной ткани.

Ранее вместо термина «лейкоз» применяли понятие «лейкемия» (leukaemia – белокровие; греч. leukos – белый, haima – кровь). В настоящее время под «лейкемией» понимают симптом лейкоза, проявляющийся появлением лейкозных клеток в периферической крови. Появление опухолевых клеток в крови характерно не для всех форм и стадий лейкоза.

При лейкозах малигнизированные гемопоэтические клетки первоначально пролиферируют в костном мозге, а затем мигрируют в периферическую кровь, селезенку, лимфоузлы и в другие ткани.

При другом варианте гемобластозов – гематосаркомах неопластические клоны первично возникают вне костного мозга (чаще – в лимфоузлах), но также могут попадать в периферическую кровь, костный мозг и в другие органы.

После этапа метастазирования дифференцировать лейкозы и гематосаркомы не представляется возможным, в связи с чем все опухоли кроветворной ткани можно объединить общим термином «лейкозы».

Лейкозы – заболевание преимущественно детского возраста. В возрастной категории до 15 лет до 50% от всех опухолей приходится на лимфомы и лейкозы. После 15 лет на данный вид опухолей приходится 7%.

Этиология и патогенез лейкозов

Этиология лейкозов многофакторна и до конца не выяснена. Для объяснения возникновения данной патологии предложено

ны радиационная, химическая, вирусная и генетическая теории. Каждая из них подтверждается отдельными фактами, но ни одна не может считаться универсальной в отношении всех известных видов лейкозов. В подтверждение **радиационной теории** свидетельствуют факты повышения заболеваемости острым и хроническим миелолейкозом у жителей Хиросимы и Нагасаки, у лиц принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной станции, у рентгенологов и радиологов, у детей, облученных *in utero*.

В эксперименте на животных показана возможность индуцировать лейкозы метилхлорантреном, диметилбензантраценом и др., что свидетельствует в пользу **химической теории** лейкогенеза. Повышена частота заболеваний острыми лейкозами у людей, имеющих длительный контакт с бензолом и летучими органическими растворителями, полициклическими углеводородами, мышьяковистыми соединениями, азокрасками, алкилирующими цитостатическими препаратами (циклофосфан, миелосан, хлорбутин). Среди химических веществ, способных вызывать развитие лейкоза, важная роль принадлежит бензолу, широко используемому в промышленности. Хроническое действие бензола имеет место при длительном курении. Известно, что у мужчин, выкуривающих 20 пачек сигарет в год, риск заболеть острым миелоидным лейкозом в 3-4 раза выше, чем у некурящих. Кроме того, бензол может выступать в роли кокоанцерогена, провоцируя действие других канцерогенов, содержащихся в табачном дыме (уретан, нитрозамины и др.). Химиотерапевтические вещества, используемые для лечения злокачественных новообразований, также повышают риск развития лейкозов (хларамбуцил, нитрозомочевина и др.). Эти же вещества способны вызывать хромосомные мутации. В развитии лейкозов человека возможно участие эндогенных химических канцерогенов, в том числе производных ароматических аминокислот, особенно тирозина и триптофана.

В основе **вирусной теории** лежат факты, свидетельствующие о возможности вирусов вызывать лейкозы у животных – птиц, мышей, крыс, хомячков, кошек, крупного рогатого скота. У человека доказано вирусное происхождение лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна-Барр), Т-клеточного лимфолейкоза (ретровирусы HTLV-I). У 25 % больных лимфогранулематозом (болезнь

Ходжкина) выделен вирус Эпштейна-Барр. Установлено, что в геноме этих вирусов существуют специфические гены, непосредственно отвечающие за трансформацию нормальной гемопоэтической клетки в лейкозную. Эти гены получили название онкогенов. Гены клеток, гомологичные вирусным и активирующиеся при контакте с ним, получили название протоонкогенов. На данный момент у человека установлена локализация более 60 протоонкогенов, после взаимодействия с вирусом в них происходят точечные мутации и вызывают развитие лейкозов. В процессах пролиферации большую роль играет продукция онкобелков – факторов роста, кодируемых онкогенами.

Генетическая теория имеет ряд убедительных аргументов. Значительно увеличивают риск развития опухолей наличие генетических дефектов. У больных с лейкозами часто выявляются хромосомные и геномные мутации. Среди хромосомных мутаций имеют наибольшее значение транслокации и делеции. У больных хроническим миелолейкозом выявляется филадельфийская хромосома, которая образуется в результате транслокации t (9;22) части длинного плеча (q) хромосомы 22 в хромосому 9 и обратной транслокации части хромосомы 9 (онкогена *abl*) на хромосому 22 с формированием химерного (гибридного) онкогена *bcr/abl* (химерные гены – это гены, образующиеся на границе хромосомных транслокаций). Продукт этого гена (тирозинкиназа) ведет к фосфорилированию огромного количества протеинов, участвующих в передаче сигнала с рецепторов клеточной мембраны к генетическому материалу ядра. Активация большого количества различных сигнальных путей ведет к независимой от ростовых факторов пролиферации, уменьшению адгезии клеток к стромальному окружению и недостаточности апоптоза.

Известны случаи семейных лейкозов. При развитии лейкоза у одного из близнецов у второго близнеца отмечается высокая вероятность развития лейкозов (25%). К возникновению лейкозов предрасполагают болезни, связанные с геномными мутациями (болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера, Тернера и др.). При болезни Дауна (трисомия 21) острый миелоидный лейкоз наблюдается в 20 раз чаще, чем у здоровых лиц.

По-видимому, все перечисленные факторы действуют комплексно, приводя к злокачественному перерождению гемопоэтических клеток.

Патогенез. В настоящее время общепризнанной является **клональная теория** патогенеза гемобластозов, согласно которой лейкозные клетки являются потомством одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы. Ее доказательством является обнаружение в кариотипе подавляющего большинства опухолевых клеток одних и тех же хромосомных aberrаций.

Все теории развития лейкоза основаны на представлении о ведущей роли онкогена, или гена, кодирующего фактор роста в канцерогенезе. Согласно первой концепции вирусы вносят в клетки ген «роста», вследствие чего последний начинает давать «ошибочную» программу клетке в виде безудержной пролиферации. Согласно другим представлениям все клетки содержат онкоген в заторможенном состоянии (протоонкоген), который активируется вследствие мутаций либо эпигеномных нарушений регуляции активности гена-репрессора под воздействием канцерогена и коканцерогена, что приводит к безудержной клеточной пролиферации.

Изменения генетической регуляции клетки лежат в основе биохимических особенностей опухолевой ткани. В результате репрессии одних генов прекращается синтез сопряженных с ними ферментов, структурных белков и др., дерепрессия других ведет к тому, что в клетке появляются новые типы белков, изоферментов. Как правило, репрессируется выработка ферментов и белков, позволяющих клетке выполнять специализированную функцию, и активируются ферменты, которые обеспечивают клеточное деление.

Согласно современным представлениям лейкозы в развитии проходят два этапа: первый – образование доброкачественной моноклоновой опухоли и второй – формирование злокачественной опухоли с признаками поликлоновой трансформации.

На первом этапе развития лейкозов появляется мутировавшая клетка, обладающая способностью интенсивно пролиферировать и давать потомство – клон. На этом этапе отсутствуют признаки полиморфизма, частично сохранена способность к дифференцировке, метастазирование в органы и ткани отсутствует.

На втором этапе опухоль становится поликлоновой, приобретает черты злокачественной, утрачивая способность к дифференцировке.

В формировании опухолевого клона и метастазировании опухоли большую роль играет подавление апоптоза, что обусловлено мутацией гена p53, контролирующей его активность. Клетки опухолевого клона созревают медленно, лишены способности к запрограммированной гибели, дольше находятся в стадии пролиферации и имеют преимущества в росте перед нормальными стволовыми элементами.

В патогенезе опухолевого роста различают 3 этапа:

- трансформация здоровой клетки в опухолевую (инициация);
- промоция;
- прогрессия.

Трансформация, или инициация, представляет образование клона мутировавших клеток под действием канцерогенов. Трансформация заключается в приобретении здоровой исходной клеткой способности беспредельно размножаться и ее передаче дочерним клеткам по наследству. Инициация – процесс многостадийный. Трансформированные клетки могут оставаться в ткани длительное время в неактивной форме.

Вторым этапом в механизме канцерогенеза является промоция (активизация). Она происходит под влиянием веществ-промоторов или коканцерогенов (кртоновое масло и др.). Дополнительное воздействие коканцерогенами (промоторами) приводит к размножению находящихся в латентном состоянии опухолевых клеток (моноклоновая стадия). Далее происходит расселение лейкозных клеток в костном мозге с угнетением нормального гемопоэза. Большинство канцерогенов являются полными, т.е. вызывают трансформации и промоцию.

Прогрессия – третий этап механизма канцерогенеза. Вследствие возникновения новых мутаций в лейкозных клетках, в том числе после проведенного лечения (химиотерапия), происходит формирование множества клонов лейкозных клеток (поликлоновая стадия) и отбор наиболее автономных из них, что ведет к малигнизации заболевания. На этой стадии опухоли лейкозные клетки становятся устойчивыми к терапии и метастазируют в другие органы и ткани.

Лейкозы характеризуются **анаплазией, гиперплазией, дисплазией и метаплазией** кроветворной ткани.

Анаплазия – неспособность к дифференцировке (дифференцировка), созреванию форменных элементов крови с нарушением их функций.

Гиперплазия – избыточная продукция клеток, находящихся на различных стадиях созревания.

Метаплазия – перерождение нормальных очагов кроветворения в костном мозге.

Дисплазия – вытеснение из красного костного мозга здоровых ростков гемопоэза: эритроцитарного, лейкоцитарного и мегакароцитарного, что приводит к развитию клинических синдромов лейкоза.

Лейкозная клетка является потомком мутированной клетки II-IV класса развития, которая способна к размножению, но не способна к дифференцировке и выполнению специфических функций. Клетка увеличена в размере (в 2-3 раза больше нормы) либо уменьшена до размера лимфоцита с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения, характерна деформация ядерных контуров, вакуолизация ядра, увеличение количества нуклеол до 8 и более, базофилия цитоплазмы, ее вакуолизация.

Классификация лейкозов

По патогенетическому принципу (**степени нарушения дифференцировки лейкозных (опухолевых) клеток**) лейкозы разделяют на острые и хронические.

К острым лейкозам относят лейкозы с полной остановкой дифференцировки и созревания гемопоэтических клеток на уровне II-IV классов. Морфологическим субстратом опухоли и клетками, циркулирующими в крови, при острых лейкозах являются бластные клетки соответствующего ряда гемопоэза (миелобласты, лимфобласты, монобласты и др.).

Гематологическая картина острого лейкоза характеризуется наличием в крови большого количества бластов и лейкоэмическим провалом – «hiatus leucaemicus» (присутствие в крови бластов и в небольшом количестве зрелых клеток и отсутствии созревающих форм).

Иногда субстратом опухоли могут быть промиелоциты и промоноциты. При остром недифференцированном лейкозе субстратом опухоли являются клетки II и III классов, которые морфологическими методами не дифференцируются. При превышении количества клеток лейкозного клона более 30% состава костного мозга, как правило, они появляются в периферической крови.

При хронических лейкозах отмечается частичная задержка способности к дифференцировке и созреванию кроветворных клеток. При хронических лейкозах патоморфологическим субстратом опухоли являются бластные клетки (IV класс), созревающие клетки (V класс), достигшие определенного уровня дифференцировки, и зрелые клетки (VI класс).

Острые и хронические лейкозы развиваются на разной клональной основе. Острые лейкозы не переходят в хронические. При хроническом лейкозе возможна утрата способности дифференцироваться некоторыми клонами.

Острые лейкозы

Вариантами острого лейкоза являются миелобластный, лимфобластный, монобластный, промиелоцитарный, плазмобластный, мегакариобластный, эритромиелоз, недифференцированный и др.

При острых миелобластных лейкозах число лейкоцитов крови может достигать $(100-150) \times 10^9$ /л и выше; часто оно держится на уровне $(20-30) \times 10^9$ /л и ниже. В мазке крови наряду с незначительным количеством зрелых сегментированных нейтрофилов нередко все поле зрения усеяно миелобластами (рис. 49).

Для острого миелобластного лейкоза характерно в периферической крови полное отсутствие промежуточных форм (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов) – «лейкемический провал».

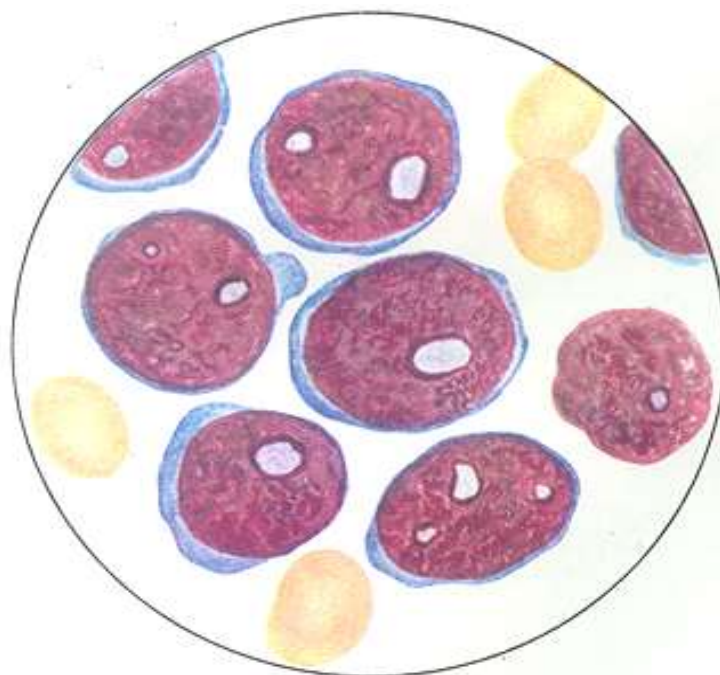


Рис. 49. Большое содержание бластных клеток в периферической крови

У детей чаще всего (80 % случаев) встречается острый лимфобластный лейкоз. Другие формы острых лейкозов наблюдаются значительно реже. Хроническим миелолейкозом дети болеют редко (5% лейкозов).

При остром лимфобластном лейкозе в крови преобладают лимфобласты (рис.50).

В 1975 г. гематологами Франции, США и Великобритании была предложена классификация (FAB-классификация) острых лейкозов на миелобластные и лимфобластные.

Морфологическая FAB-классификация острых миелобластных и лимфобластных лейкозов представлена в таблицах 13 и 14.

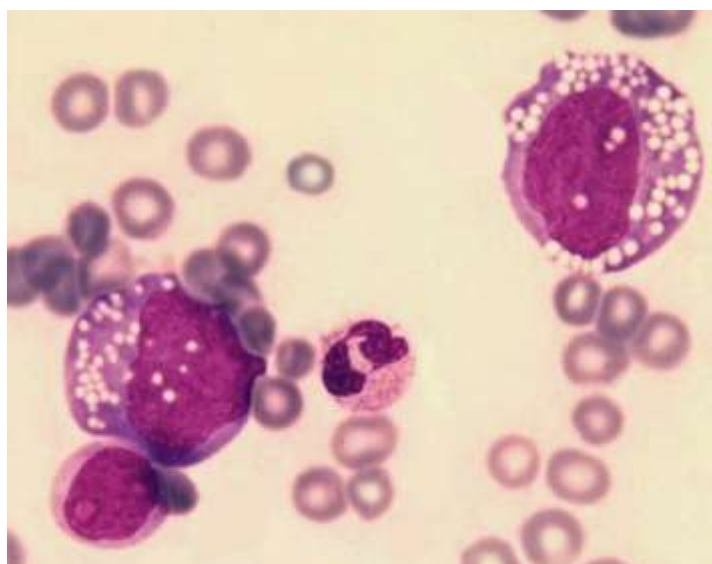


Рис. 50. Картина крови при остром лимфобластном лейкозе. В периферической крови присутствует большое количество бластных клеток

Таблица 13. Морфологическая FAB-классификация острых миелобластных лейкозов

Обозначение	Морфологический подтип острого миелобластного лейкоза	Распространенность, %
M0	острый малодифференцированный лейкоз	3
M1	острый миелобластный лейкоз без созревания	20
M2	острый миелобластный лейкоз с созреванием	30
M3	острый промиелоцитарный лейкоз	10
M4	острый миеломонобластный лейкоз	20
M5a	острый монобластный лейкоз	10-15
M5b	острый монобластный лейкоз с дифференцировкой	
M6	острый эритромиелоз	3-5
M7	острый мегакариобластный лейкоз	редкий вариант

Таблица 14. Морфологическая FAB-классификация острых лимфобластных лейкозов

Обозначение	Морфологический подтип острого лимфобластного лейкоза
L1	микролимфобластный острый лимфобластный лейкоз
L2	острый лимфобластный лейкоз с типичными бластами
L3	макролимфобластный острый лимфобластный лейкоз

В настоящее время требованиям клиницистов больше удовлетворяет иммунологическая классификация острых лимфобластных лейкозов (EGIL, 1995), согласно которой выделяют острый лимфобластный лейкоз В-клеточной линии и Т-клеточной линии.

Хронические лейкозы

Среди хронических лейкозов выделяют миелолейкоз, лимфолейкоз, моноцитарный и миеломную болезнь (плазмоцитомы) и др.

При хроническом миелолейкозе наряду с резким повышением общего количества лейкоцитов (до $600 \times 10^9/\text{л}$ крови) наблюдается появление в периферической крови огромного количества гранулоцитов на ранних стадиях развития: миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов (рис.51).

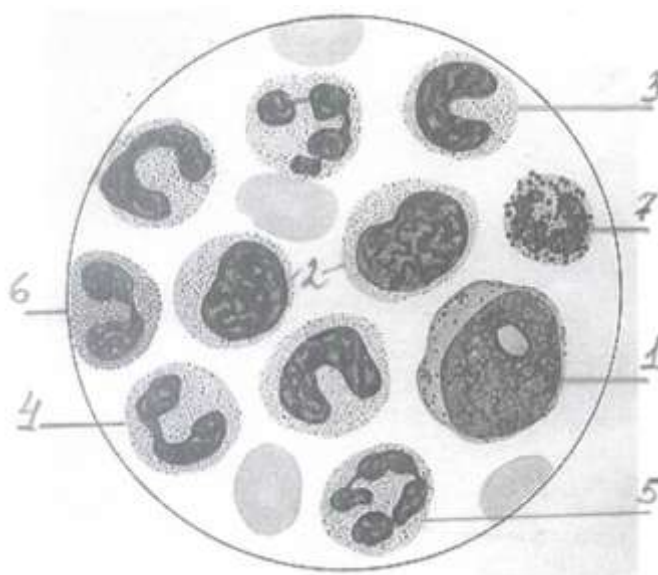


Рис. 51. Картина крови при хроническом миелолейкозе

- 1 – нейтрофильный промиелоцит; 2 – миелоциты; 3 – метамиелоцит;
4 – палочкоядерный лейкоцит; 5 – сегментоядерный лейкоцит

Процентное содержание зрелых и созревающих нейтрофилов в лейкоцитарной формуле становится преобладающим. При хронических миелолейкозах в крови имеет место также повышенное количество эозинофильных и базофильных миелоцитов (эозинофильно-базофильная ассоциация).

В редких случаях миелолейкоза лейкоцитарная картина крови может наблюдаться при нормальном и даже пониженном общем количестве лейкоцитов в крови. В других случаях картина крови может быть нормальной, а диагноз лейкоза ставится лишь при исследовании пунктата костного мозга (алейкемический миелолейкоз).

«Обострение» хронического лейкоза характеризуется значительным увеличением в периферической крови большого количества (более 30%) бластных клеток («бластный криз»).

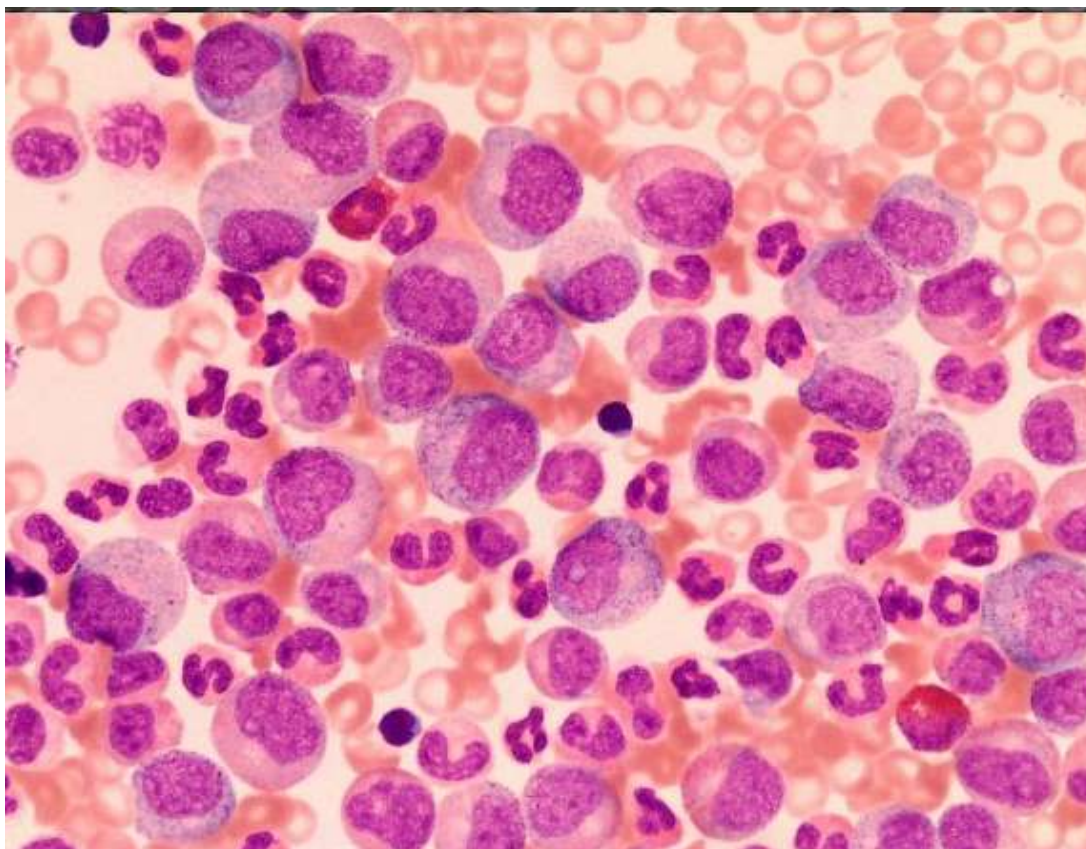


Рис. 52. Бластный криз при хроническом миелолейкозе

При хроническом лимфолейкозе преобладают зрелые лимфоциты, присутствуют единичные лимфобласты, тени Боткина-Гумпрехта, представляющие собой разрушенные при приготовлении мазка лимфоциты (рис. 53).

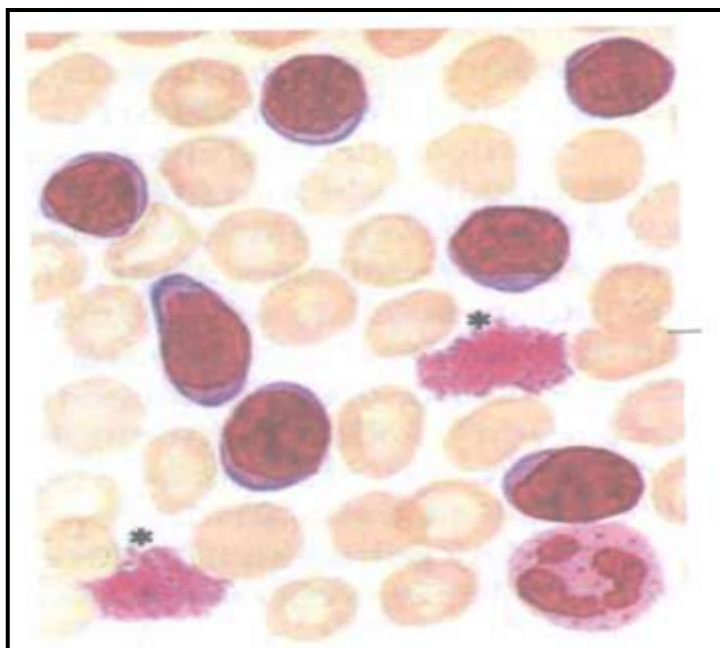


Рис. 53. Картина крови при хроническом лимфолейкозе

* – тени Боткина-Гумпрехта

Классификация хронических лейкозов (Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И., 2009):

1. Хронические миелопролиферативные лейкозы:
 - хронический миелолейкоз
 - хронический моноцитарный (миеломоноцитарный) лейкоз
 - хронический нейтрофильный лейкоз
 - хронический эозинофильный лейкоз / гиперэозинофильный синдром
 - эссенциальная тромбоцитопения
 - эритремия (истинная полицитемия)
 - идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз)
2. Хронические лимфопротиферативные лейкозы:
 - хронические В-клеточные лейкозы:
 - хронический лимфолейкоз
 - В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
 - парапротеинемические гемобластозы:
 - множественная миелома (миеломная болезнь)
 - макроглобулинемия Вальденстрема
 - болезнь тяжелых цепей
 - волосатоклеточный лейкоз

хронические Т/НК-клеточные лейкозы:

- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
- Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
- агрессивный НК-клеточный лейкоз

По изменению количества лейкоцитов и их качественной характеристике в периферической крови различают лейкемическую (лейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$, бласты составляют основную массу клеток крови), сублейкемическую (количество лейкоцитов выше нормы, но до $50 \times 10^9/\text{л}$, со значительным количеством бластных клеток), лейкопеническую (количество лейкоцитов ниже нормы, в крови небольшое количество бластных клеток) и алейкемическую (содержание лейкоцитов близко к норме с отсутствием в периферической крови патологических форм лейкоцитов) формы лейкоза. Лейкопенические формы составляют 40-50% всех случаев острого лейкоза.

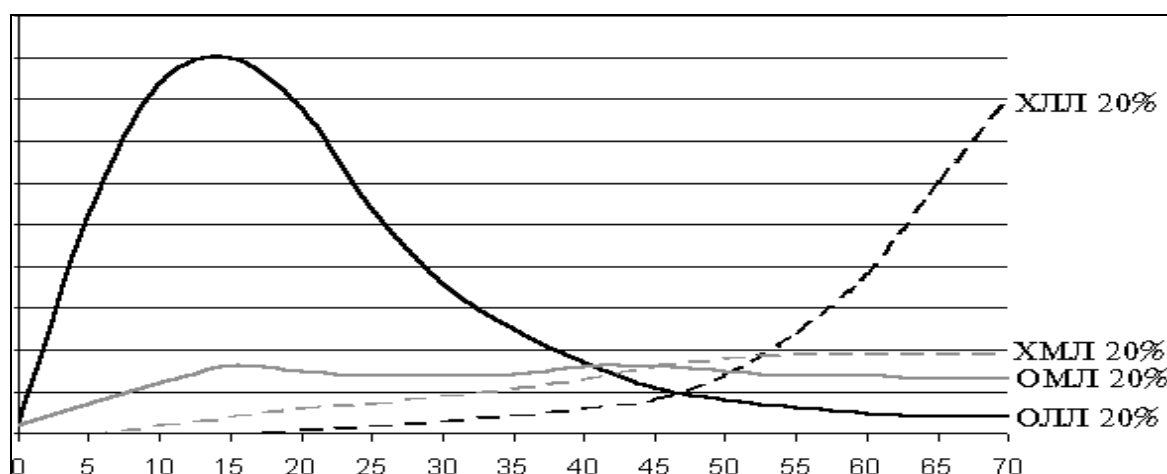


Рис. 54. Частота встречаемости различных видов лейкозов в зависимости от возраста

Клинические синдромы при лейкозах

Общие нарушения в организме при лейкозах проявляются в виде ряда клинических синдромов: анемического, геморрагического, инфекционного, интоксикационного, пролиферативного (метастатического).

Анемический синдром связан с подавлением эритропоэза вследствие дисплазии, или вытеснения нормального эритроидного ростка из костного мозга лейкозным, что приводит к развитию гипо- или апластической анемии. Другими причинами являются нарушение усвоения витамина В₁₂ и железа эритробластами, гемолиз эритроцитов. У больных появляется бледность, одышка, сердцебиение.

Геморрагический синдром при лейкозах также возникает вследствие дисплазии. Развивается тромбоцитопения, повышается проницаемость сосудистой стенки, что приводит к нарушению сосудисто-тромбоцитарного и гемостаза. Это проявляется кровотечениями из мелких сосудов (кровотечения из десен, носа, кишечника, петехии и экхимозы на коже, метроррагии, кровоизлияния в мозг) (рис. 55, 56).



Рис. 55. Геморрагии на слизистых оболочках ротовой полости при остром лейкозе



Рис. 56. Гипертрофия десен и геморрагии при остром монобластном лейкозе

Инфекционный синдром обусловлен неспособностью лейкозных клеток к выполнению защитных функций (фагоцитоз, специфическая иммунологическая реактивность) вследствие клеточного атипизма), а также лейкопеническим синдромом. Вследствие этих причин организм больного лейкозом становится легко уязвимым не только для патогенной микрофлоры, но и для условно-патогенных микроорганизмов. У пациентов выявляются как легкие (локальные) формы инфекций (кандидозные стоматиты, гингивиты, поражения слизистых оболочек), так и тяжелые генерализованные процессы (пневмонии, сепсис).

Пролиферативный (метастатический) синдром:

- лимфопролиферативный;
- гепатоспленомегалия;
- оссалгия;
- нейролейкоз;
- поражение других органов и тканей.

Лимфоаденопатия. Происходит увеличение любой группы лимфатических узлов в связи с пролиферацией в них лейкозных лимфоидных клеток. При этом выявляются множественные, плотные, эластичные, округлые конгломераты лимфоузлов, которые могут быть спаяны друг с другом, размером от 1 до 8 см; при пальпации они безболезненны.

Увеличение брыжеечных лимфатических узлов и гипертрофия червеобразного отростка (как лимфоидного органа) могут вызывать боль в области живота. Гипертрофированные внутригрудные лимфатические узлы могут привести к сдавлению средостения.

Печень и селезенка также увеличены (рис. 57). Увеличение их размеров связано с метастазированием в эти органы лейкозных клеток и образованием в них экстрамедуллярных очагов гемопоза.



Рис. 57. Увеличение селезенки при метастатическом синдроме

Нейролейкоз. При лейкозах возможно поражение ЦНС. Наиболее часто возникает при остром лимфолейкозе и значительно ухудшает течение и прогноз. Возникновение нейролейкоза обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга. В результате развиваются различной степени тяжести нарушения неврологи-

ческого статуса – от легкой общемозговой симптоматики (головная боль, головокружение) до тяжелых очаговых поражений (нарушение сознания, снижение остроты зрения, дискоординация движений, дисфазия).

Возможно развитие специфических узелков – лейкемидов кожи, метастазирование в вилочковую железу с гипертрофией тимуса.

Метастазирование трансформированных плазмочитов при миеломной болезни (плазмоцитоме) в кости, в том числе кости черепа способствует образованию в нем остеокластических очагов (очагов просветления), рис. 58. Множественная миелома характеризуется избыточной пролиферацией клеток в костном мозге и присутствием парапротеинов в сыворотке крови и в моче.



Рис. 58. Очаги просветления при радиографии черепа при множественной миеломе

Интоксикационный синдром связан с повышением в крови нуклеопротеидов – токсических продуктов, образующихся при распаде (гибели) лейкозных клеток. Проявляется лихорадочным и болевым синдромами, снижением аппетита, массы тела, общей слабостью.

Хронические лейкозы необходимо дифференцировать с лейкомоидными реакциями.

Лейкемоидные реакции

Под **лейкемоидными реакциями** (лейкемия + eides – подобный) понимают патологические реакции системы крови, сходные с лейкозами по картине периферической крови (увеличением лейкоцитов, появлением незрелых форм лейкоцитов), но отличающиеся от них по патогенезу.

Чаще они характеризуются высоким лейкоцитозом с резко выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и появлением молодых форм гранулоцитов вплоть до единичных бластов. Однако, иногда возможны лейкемоидные реакции проявляющиеся лейкопенией.

Лейкемоидные реакции являются одним из симптомов других заболеваний и возникают в ответ на внедрение в организм агентов биологической природы (вирусов, риккетсий, микроорганизмов, паразитов), на действие биологически активных веществ, высвобождающихся при иммунных и аллергических процессах, при распаде тканей.

В отличие от лейкозов, для которых характерна злокачественная трансформация кроветворных клеток, механизм развития лейкемоидных реакций заключается в реактивной очаговой гиперплазии различных нормальных ростков лейкопоэтической ткани и выхода в кровь большого количества незрелых лейкоцитов, включая их бластные формы. После купирования первичного заболевания, вызвавшего лейкемоидную реакцию, патологические изменения в крови исчезают.

К лейкемоидным относятся реакции миелоидного и лимфоцитарного типа. В свою очередь, лейкемоидные реакции миелоидного типа подразделяют на реакции с картиной крови, соответствующей хроническому миелолейкозу (тяжелые инфекционно-воспалительные процессы, интоксикации, лимфогранулематоз), миелобластного (сепсис, туберкулез) и эозинофильного типа (паразитарные инвазии, аллергические заболевания, коллагенозы).

Среди лейкемоидных реакций лимфоцитарного типа выделяют монолимфоцитарные (инфекционный мононуклеоз), по картине крови напоминающие хронический лимфолейкоз, и лимфатического типа с гиперлейкоцитозом, которые часто наблюдаются

на фоне вирусных инфекций. Преходящий характер реакции лимфатического типа, возникновение только в детском возрасте отличает ее от хронического лимфолейкоза.

Отличием лейкомоидных реакций от лейкозов является отсутствие признаков острых лейкозов (геморрагический диатез, некротическая ангина, анемия, отсутствие «лейкемического провала»).

Таблица 15. Отличия лейкомоидных реакций от лейкозов

	Лейкемоидные реакции	Лейкозы
Проявляется после перенесенной инфекцией	да	нет
Купирование инфекции приводит к нормализации картины крови	да	нет
Наличие анемии и тромбоцитопении	нет	да
Наличие токсической зернистости нейтрофилов	да	нет

Диагностика лейкозов

Диагностика лейкозов может осуществляться при использовании различных методов. Выделяют следующие способы диагностики лейкозов:

- гематологическое исследование (анализ крови, пунктата костного мозга);
- гистологическое исследование крыла подвздошной кости (трепанобиопсия);
- иммунологическое исследование (с помощью флуоресцирующих моноклональных антител);
- цитогенетическое исследование (например, выявление филадельфийской хромосомы при хроническом миелолейкозе);

- цитохимическое исследование (выявление кислой фосфатазы, миелопероксидазы, эстеразы и других ферментов).

При анализе крови подозрение на лейкоз может возникнуть при налии клинических симптомов и изменений в периферической крови: присутствие бластов, анемия, изменение количества лейкоцитов, нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения.

Пункция костного мозга. При многих заболеваниях кроветворных органов изучение клеточного состава костного мозга имеет большое диагностическое значение и служит важным дополнением к результатам, полученным при исследовании гистологического состава крови (приложение 1, 2).

Значение его заключается в том, что дегенеративные изменения форменных элементов крови, усиленная регенерация, различного рода нарушения нормального эритропоэза, лейкопоэза нередко в костном мозгу проявляются раньше и в более ясной форме, чем в крови. После просмотра мазков подсчитывается миелограмма – процентное содержание различных клеток костного мозга. Вычисляется лейко-эритробластическое отношение – отношение суммы клеток лейкоцитарного ряда к сумме клеток эритроцитарного ряда. В норме оно равно 2,5:1- 4:1. При лейкозах лейко-эритробластическое отношение увеличивается.

Методика стеральной пункции

Пункцию проводят в процедурном кабинете с соблюдением правил асептики. Используют иглу Кассирского с предохранительным щитком-ограничителем и шприц на 10-20 мл. Игла и шприц должны быть стерильны и высушены спиртом и эфиром.

У взрослых пунктируют чаще грудину (рукоятку или на уровне третьего-четвертого межреберья) по средней линии. Можно пунктировать подвздошную кость, ребра. У детей пунктируют подвздошную кость, пяточную, нижний эпифиз бедренной кости, грудину.

Иглу вводят быстрым движением в костно-мозговой канал. После извлечения мандрена на иглу насаживают шприц и аспирируют костный мозг. Полученный материал переносят на стекло с луночкой или часовое стекло. Пунктат слегка перемешивают

стеклянной палочкой. Учитывая быструю коагуляцию пунктата, все дальнейшие манипуляции делают быстро. Из капель пунктата готовят тонкие мазки обычным образом.

В редких случаях производится пункция лимфатического узла. Микроскопическое исследование приготовленного из пунктата и окрашенного обычным способом мазка позволяет иногда получить более детальное представление о характере кровотока в лимфатической системе.

Следует отметить, что острый лейкоз наиболее часто протекает на фоне умеренного лейкоцитоза или лейкопении, тогда как хронический миело- и лимфолейкоз обычно сопровождаются очень высоким лейкоцитозом. При анализе миелограммы у больных с лейкозами обращает на себя внимание увеличение содержания бластных форм более 5% с различной морфологией, лимфоцитозом, отсутствием мегакариоцитов (за исключением острого мегакариобластного лейкоза).

Иммунологическая диагностика (иммунофенотипирование бластов). В диагностике лейкоза на современном этапе большое значение имеет метод проточной цитометрии. Это автоматизированная методика, суть которой состоит в том, что клетки крови обрабатывают моноклональными антителами с присоединенной флюоресцентной меткой и направляют с потоком жидкости в капилляр, освещенный лазером. Измерение интенсивности флюоресценции отдельных клеток, проходящих через лазерный пучок, позволяет оценить количество экспрессируемых ими антигенов (CD-антигенов или кластеров дифференцировки). Этот метод позволяет точно диагностировать тип лейкоза, что важно для определения схем лечения.

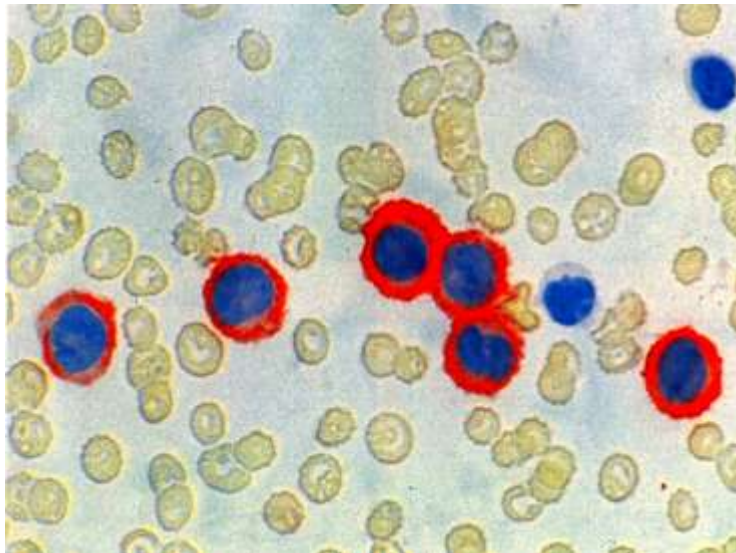


Рис. 59. Иммунологическая диагностика лейкозов

Наличие светящегося ореола вокруг лейкоцитов – следствие взаимодействия моноклонального антитела, меченного флюоресцирующей меткой, с антигеном, к которому данное антитело специфично

Цитогенетическая диагностика позволяет выявить геномные и хромосомные мутации – изменение количества хромосом (транслокации, делеции и др.) либо их качества. Хромосомные аномалии отмечаются у 80-90% пациентов с острым миелобластным лейкозом и хроническим миелолейкозом и у 50% больных – с хроническим лимфолейкозом.

Цитохимическая диагностика заключается в определении специфических для различных видов лейкозных клеток ферментов и включений.

Таблица 16. Цитохимические особенности бластных клеток при острых лейкозах различного происхождения

Варианты лейкозов	Субстраты цитохимических реакций						
	МПО	липиды	кислая фосфагаза	гликоген	α-НАЭ	ХАЭ	КСМ
Острый лимфобластный лейкоз	-	-	± крупно- или мелко-гранулярная	++ крупно- или мелко-гранулярная	-	-	-
M0	-	-	-	-	-	-	-
M1, M2	++	++	+	+	+	±	-
M3	+++	++	++	диффузная	+	+++	+++
M4	+	+	++	диффузная	+	±	-
M5a, M5b	+	+	++	диффузная	+++	-	-
M6	-	-	-	диффузная	+++	-	-
M7	-	-	+	диффузно-гранулярная	+	-	-
Острый миелодный лейкоз							
			(подавляется тартрагом)	диффузная	(полностью подавляется NaF)	-	-
				диффузная	(частично подавляется NaF)	±	-
				диффузная	(полностью подавляется NaF)	-	-
				диффузно-гранулярная	(частично подавляется NaF)	-	-
				диффузно-гранулярная	(полностью подавляется NaF)	-	-
				диффузно-гранулярная	(частично подавляется NaF)	-	-

МПО – миелопероксидаза; α-НАЭ – нафтилацетатгэстераза; ХАЭ – хлорцетатгэстераза; КСМ – кислые сульфатированные мукополисахариды; «-» – отрицательная реакция; «±» – положительная реакция в единичных клетках; «++» – слабая реакция, «+++» – умеренная реакция; «++++» – интенсивная реакция.

Лечение лейкозов

Лечение лейкозов проводят в условиях гематологического или онкологического отделения.

Терапия лейкозов включает химиотерапию, лучевую терапию и иммунотерапию.

Специфическая химиотерапия направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания. Она состоит из нескольких этапов, различна для разных видов лейкозов и проводится по стандартным схемам. Для борьбы с инфекциями, интоксикациями применяют сопроводительную терапию (антибиотики широкого спектра действия и др. противомикробные средства, стимуляторы лейкопоэза). При угрожающей тромбоцитопении, тяжелой анемии, нарушениях свертывания крови применяют заместительную терапию (эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса или тромбоконцентрат, трансплантация стволовых клеток крови или костного мозга).

Прогноз. У 95% детей с ОЛЛ и 60-70% детей – с ОМЛ наступает ремиссия. Клиническая ремиссия – сохранение гематологических изменений при отсутствии клинических проявлений. Клинико-гематологическая ремиссия – отсутствие лабораторных и клинических признаков заболевания. Цитогенетическая ремиссия – отсутствие цитогенетических нарушений, определяемых до начала терапии.

О полном выздоровлении говорят при отсутствии рецидива в течение 5 лет после завершения полного курса терапии.

Хронические формы лейкозов труднее поддаются лечению. Средняя продолжительность жизни при проведении химиотерапии составляет 3-5 лет.

Лабораторные работы

Работа 1. Подсчет лейкоцитарной формулы в мазках крови больных хроническим миелоидным лейкозом.

Выявить присутствие миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и зрелых форм лейкоцитов. Обратить внимание на эозинофильно-базофильную ассоциацию.

Зарисовать картину крови при хроническом миелолейкозе.

Работа 2. Микроскопия мазков крови больных хроническим лимфолейкозом.

Найти лимфобласты, пролимфоциты, лимфоциты, тени Боткина-Гумпрехта и зарисовать их.

Работа 3. Микроскопия мазков крови больных острым миелобластным лейкозом.

Обратить внимание на преобладание в периферической крови миелобластов и наличие лейкоемического провала (отсутствие промежуточных форм – миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных клеток); на выраженность признаков анемии при различных видах лейкозов.

Работа 4. Анализ гемограмм больных с лейкозами.

Задачи:

1.

У больного, страдающего в течение трех лет хроническим миелолейкозом, компенсированным средствами противолейкозной терапии, в крови резко увеличилось содержание бластных клеток (до 80 %). Цитостатическая терапия (химическая, гормональная, лучевая) перестала оказывать лечебный эффект. Назвать и объяснить патогенез указанного гематологического сдвига и отсутствие терапевтического эффекта от цитостатического лечения.

2.

Больной В., 26 лет, поступил в терапевтическое отделение по поводу экссудативного плеврита. В анамнезе – рецидивирующие ангина, бронхопневмония, фурункулез. Объективные клинические данные: бледная кожа; увеличенные, но безболезненные и не спаянные между собой, лимфатические узлы (шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые), увеличенные селезенка и печень, правосторонний экссудативный плеврит.

Общий анализ крови: Нв – 56 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 100×10^9 /л, тромбоциты – 160×10^9 /л, СОЭ – 25 мм/ч.

Лейкограмма: базофильные гранулоциты – 0 %, эозинофильные гранулоциты – 1 %, сегментоядерные нейтрофильные

гранулоциты – 9 %, лимфобласты – 1 %, пролимфоциты – 5 %, лимфоциты – 80 %, моноциты – 4 %. В мазке преобладают микро- и мезогенерации лимфоцитов, много теней Гумпрехта.

Какая патология крови выявлена у больного? Чем объяснить частоту ангин, бронхопневмоний у больного?

Тесты:

1. Дисплазия при лейкозах проявляется в:

- a) неспособности лейкоцитов к правильной дифференцировке
- b) вытеснении из костного мозга здоровых ростков кроветворения опухолевыми
- c) развитию очагов патологического кроветворения в несвойственных для этого процесса местах

2. Метаплазия при лейкозах проявляется в:

- a) неспособности лейкоцитов к правильной дифференцировке
- b) вытеснении из костного мозга здоровых ростков кроветворения опухолевыми
- c) разрастание опухолевых элементов в костном мозге

3. Анаплазия при лейкозах проявляется в:

- a) неспособности лейкоцитов к правильной дифференцировке
- b) вытеснении из костного мозга здоровых ростков кроветворения опухолевыми
- c) развитию очагов патологического кроветворения в несвойственных для этого процесса местах

4. При алейкемической форме лейкоза:

- a) количество лейкоцитов в крови увеличено
- b) количество лейкоцитов в крови снижено
- c) количество лейкоцитов в крови не изменено
- d) в периферической крови отсутствуют бластные клетки

5. При хроническом миелолейкозе в периферической крови отмечается:

- a) высокое содержание миелобластов
- b) низкое содержание миелобластов
- c) наличие эозинофильно-базофильной ассоциации
- d) отсутствие лейкоемического провала

6. При остром миелобластном лейкозе в периферической крови отмечается:

- a) высокое содержание миелобластов
- b) низкое содержание миелобластов
- c) наличие теней Боткина-Гумпрехта
- d) наличие лейкомиического провала

7. При хроническом лимфолейкозе в периферической крови отмечается:

- a) незначительное содержание лимфобластов
- b) увеличение миелобластов
- c) наличие теней Боткина-Гумпрехта
- d) наличие эозинофильно-базофильной ассоциации

8. При остром лимфобластном лейкозе в периферической крови отмечается:

- a) незначительное содержание лимфоцитов
- b) увеличение мегалобластов
- c) значительное содержание лимфобластов
- d) наличие теней Боткина-Гумбрехта

9. При лейкомиическом провале среди лейкоцитов в крови отсутствуют клетки класса:

- a) созревающих клеток
- b) морфологически недифференцированных клеток
- c) зрелых клеток

10. Эозинофильно-базофильная ассоциация наблюдается при:

- a) хроническом лимфолейкозе
- b) хроническом миелолейкозе
- c) остром лимфобластном лейкозе
- d) остром миелобластном лейкозе

11. Лейкоз – это:

- a) доброкачественная опухоль кроветворной ткани
- b) признак воспаления
- c) злокачественная опухоль кроветворной ткани
- d) признак аллергической реакции

12. *Острые лейкозы отличаются от хронических:*

- a) наличием анемии
- b) отсутствием лейкомического провала
- c) наличием лейкомического провала
- d) низким содержанием бластных клеток в периферической крови

13. *Хронические лейкозы отличаются от острых:*

- a) отсутствием лейкомического провала
- b) наличием лейкомического провала
- c) низким содержанием бластных клеток в периферической крови
- d) высоким содержанием бластных клеток в периферической крови

14. *Характерные изменения в гемограмме при острых лейкозах:*

- a) небольшой процент бластов
- b) наличие клеток 5 класса созревания лейкоцитов
- c) наличие лейкомического провала
- d) большой процент бластов

15. *Характерные изменения в гемограмме при хронических лейкозах:*

- a) небольшой процент бластов
- b) наличие клеток 5 класса созревания лейкоцитов
- c) наличие лейкомического провала
- d) большой процент бластов
- e) отсутствие бластов

16. *При остром лейкозе происходит:*

- a) полная остановка дифференцировки клеток 2-4 классов
- b) частичная остановка дифференцировки клеток 2-4 классов
- c) полная дифференцировка клеток

Ответы:

1b, 2c, 3a, 4cd, 5bcd, 6ad, 7ac, 8ac, 9a, 10b, 11c, 12c, 13ac, 14cd, 15ab, 16a.

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ. ЭМБОЛИИ

Цель занятия: Рассмотреть основные функциональные компоненты системы гемостаза, механизмы тромбообразования, изучить причины и механизмы развития тромбофилических состояний и эмболий. Ознакомиться с основными методами исследования сосудисто-тромбоцитарного и биохимического компонентов системы гемостаза и ее нарушений.

Задачи занятия:

Студент должен:

I. Знать:

- определение понятия «система гемостаза» и ее физиологические основы;
- патогенез тромбофилических и тромбоэмболических состояний;
- основные методы исследований и лабораторные показатели сосудисто-тромбоцитарного и биохимического звеньев гемостаза.

II. Приобрести навыки:

- оценки проницаемости и резистентности сосудистой стенки капилляров с помощью аппарата Нестерова;
- подсчета количества тромбоцитов в мазке крови;
- оценки агрегационной способности тромбоцитов на анализаторе агрегации тромбоцитов;
- освоить принципы тромбоэластографии и анализа тромбоэластограммы по основным константам;
- анализа коагулограммы при тромбофилических состояниях.

III. Уметь:

- оценивать состояние гемостаза, давать характеристику нарушениям системы гемостаза при тромбофилических состояниях, причинам и механизмам, приводящим к их развитию;
- объяснять клиническую симптоматику и изменения лабораторных показателей, сопровождающих тромбофи-

- лические состояния, уметь их интерпретировать;
- давать заключение по коагулограммам при тромбофилических состояниях.

IV. О з н а к о м и т ь с я:

- с основными диагностическими тестами, характеризующими сосудистый, тромбоцитарный и коагуляционный компоненты гемостаза при тромбофилических состояниях.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Физиологические основы системы гемостаза и ее составные компоненты (сосудистая стенка, тромбоциты, системы свертывания крови), их роль.
2. Сосудисто-тромбоцитарная фаза тромбообразования. Факторы, способствующие и препятствующие адгезии и агрегации тромбоцитов.
3. Характеристика коагуляционного гемостаза. Стадии свертывания крови. Виды тромбов, их характеристика.
4. Противосвертывающая (антикоагулянтная и плазминовая, или фибринолитическая) системы.
5. Особенности гемостаза в детском возрасте.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Патология гемостаза. Общая характеристика (классификация) гемостазиопатий.
2. Тромбофилические состояния.
3. Триада Вирхова. Причины, вызывающие нарушение сосудистой стенки, нарушение баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови, а также нарушение реологических свойств крови. Значимость отдельных факторов триады Вирхова в тромбообразовании.
4. Первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) тромбофилии. Антифосфолипидный синдром.
5. Исходы и последствия тромбообразования.
6. Методы изучения сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Агрегатограмма. Тромбоэластогра-

фия. Клиническое значение. Основные показатели и характер их изменений при тромбофилических нарушениях системы гемостаза.

7. Эмболия. Виды экзогенных и эндогенных эмболий. Ретроградная и парадоксальная эмболии.

8. Тромбоэмболия. Источники тромбоэмболов сосудов большого круга кровообращения и бассейна легочной артерии.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза – это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, поддерживающих кровь внутри сосуда в жидком состоянии и обеспечивающих остановку кровотечения при повреждении сосуда (Иванов Е.П., 1983 в модиф.).

В осуществлении гемостаза принимают участие:

- сосудистая стенка;
- форменные элементы крови, в первую очередь тромбоциты;
- свертывающая система крови (коагулянты);
- противосвертывающая система крови (антикоагулянты и факторы фибринолиза).



Рис. 60. Функциональные элементы системы свертывания крови

Выделяют два вида гемостаза: первичный (сосудисто-клеточный, или сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный (коагуляционный, или биохимический).

Сосудистая стенка (эндотелий и субэндотелиальный слой) вместе с тромбоцитами осуществляет первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Вторичный гемостаз осуществляется при участии свертывающих плазменных факторов крови, а также компонентов противосвертывающей системы (рис. 60).

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз

Роль сосудистой стенки в гемостазе

В процессе первичного гемостаза принимают участие все компоненты сосудистой стенки: эндотелий, субэндотелиальный слой, гладкомышечные клетки.

Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтной, антитромботической активностью (тромборезистентность) и обеспечивает свободный ток крови по кровеносным сосудам (рис. 61).

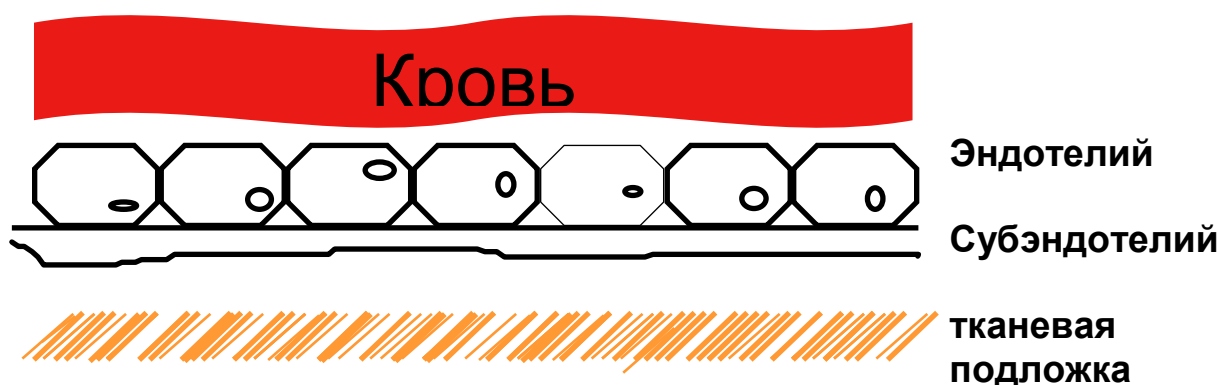


Рис. 61. Сосудистая стенка в гемостазе

Антикоагулянтная активность эндотелия обусловлена

– наличием:

- отрицательно заряженных гликозаминогликанов в составе гликокаликса;

- высоким содержанием гепарина и фиксацией комплекса гепарин-антитромбин на поверхности эндотелиальных клеток (антитромбин-III – ингибитор активированных факторов свертывания крови);
- синтезом:
 - оксида азота (вазодилататор и антиагрегант);
 - P_gI₂ – простаглицлина (мощный ингибитор агрегации тромбоцитов и вазодилататор);
 - гликопротеина тромбомодулина – активатора протеинов C и S;
 - тканевого активатора плазминогена (t-PA) – стимулятор фибринолиза;
 - ангиокиназы – активатор плазминогена;
 - урокиназы с тромболитической активностью;
 - протеина S (ингибитор комплексов IXa-VIIIa и Xa-Va, а также стимулятор протеина C);

Под влиянием различных патологических факторов (экзо- и эндотоксины, атеросклеротический процесс, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, протеолитические ферменты и др.) происходит повреждение эндотелия сосудов, что ведет к снижению его антикоагулянтных и усилению прокоагулянтных свойств.

В поврежденном эндотелии обнажается субэндотелиальный коллаген, в контакте с которым активируются тромбоциты и система свертывания крови.

Прокоагулянтная активность эндотелия обеспечивается

- продукцией:
 - фактора Виллебранда;
 - тромбосана A₂;
 - цитокинов (фактор некроза опухолей и интерлейкин-1);
 - факторов свертывания крови (V, XI, фибриноген);
 - ингибиторов активатора плазминогена;
 - эндотелина-1 (вазоконстриктор и агрегант);
 - ангиотензина-II;
- активацией фактора XII.

В ответ на повреждение тканей под влиянием активных веществ, вырабатываемых сосудистой стенкой и тромбоцитами (серотонин, тромбоксан A_2 , эндотелины), микрососуды спазмируются, что приводит к временному запустеванию капилляров и венул и кровотечение из них в первые 20-30 с приостанавливается.

Обнажение субэндотелиального слоя, состоящего из базальной мембраны, коллагена, эластиновых волокон, протеогликанов, неколлагеновых гликопротеинов (фибронектина, фактора фон Виллебранда, тканевого тромбопластина), при повреждении эндотелия способствует уменьшению антиадгезивных свойств эндотелия, прилипанию к сосудистой стенке тромбоцитов, их активации, секретированию содержимого гранул, агрегации, образованию тромбоцитарного тромба и активации системы свертывания крови (рис. 62). Важнейший индуктор агрегации тромбоцитов – аденозиндифосфат (АДФ), простагландин – тромбоксан A_2 и другие биологические вещества.

Рефлекторное сокращение гладкомышечных клеток поддерживается биологически активными веществами, высвобождающимися из тромбоцитов и эндотелиальных клеток ($PgF_{2\alpha}$, эндотелины и др.).

Роль тромбоцитов в гемостазе

Тромбоциты (кровяные пластинки) – безъядерные форменные элементы (d 2–4 мкм) с продолжительностью жизни до 7–10 дней (рис. 62).



Рис. 62. Тромбоциты в электронном микроскопе

Содержание тромбоцитов в периферической крови составляет $(180-320) \times 10^9/\text{л}$ – при ручном подсчете в мазках крови и $(150-450) \times 10^9/\text{л}$ – при подсчете с помощью автоматических анализаторов.

Тромбоциты играют ключевую роль в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе.

Материнскими клетками тромбоцитов являются находящиеся в костном мозге мегакариобласты. Это большие клетки (диаметром 20-25 мкм) с очень большим ядром. Ядро мегакариобласта округлое, занимает большую часть клетки, хроматин имеет нежную структуру, содержит 1-3 нуклеолы. Цитоплазма окружает ядро узким ободком, базофильная, беззернистая. Мегакариобласты постепенно теряют способность к делению, но продолжают репликацию ДНК (эндомитоз). Следующие стадии созревания – промегакариоцит, мегакариоцит, тромбоцит.

Мегакариоцит – клетка гигантских размеров, диаметр 30-120 мкм. Ядро – причудливой формы, структура хроматина плотная, многодольчатая, с обилием складок, вырезков, резких углублений. Цитоплазма – голубая, серая, сиренево-розовая.

По мере созревания мегакариоцита в цитоплазме появляются гранулы и цитоплазма разделяется демаркационными перегородками на полоски, напоминающие четки из отдельных тромбоцитов, из которых образуются выпячивания цитоплазмы мегакариоцитов (псевдоподии), которые проходят через миграционные поры эндотелия костномозговых синусов в циркуляцию, где распадаются на тромбоциты (рис. 63). Каждый мегакариоцит способен продуцировать около 1000-2000 тромбоцитов.

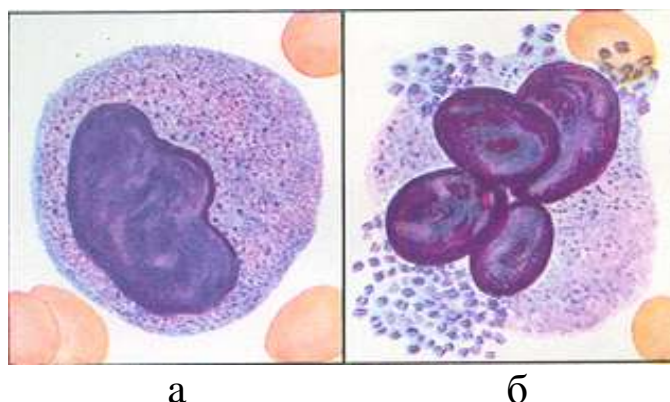


Рис. 63. Зрелый мегакариоцит без отшнуровки тромбоцитов (а); мегакариоцит с отшнуровкой тромбоцитов (б)

Основным и универсальным фактором, стимулирующим образование мегакариоцитов и тромбоцитов, является тромбоцитопоэтин (тромбопоэтин). Важную роль в регуляции тромбоцитопоэза играют также цитокины KL (фактор стволовых клеток); интерлейкины-3, -6, -11; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

Тромбоцитопоэтин (тромбопоэтин) – специфический цитокин, регулирующий тромбоцитопоэз, идентифицирован в 1994 г., представляет собой полипептид, состоящий из 353 аминокислот с молекулярной массой 36 килодальтон. Ген, кодирующий синтез тромбопоэтина, располагается на хромосоме 3q. Тромбопоэтин образуется в печени, однако небольшие количества тромбопоэтина обнаруживаются в почках, мозге и яичниках. Тромбопоэтин в организме не депонируется, а сразу высвобождается и поступает в кровоток после синтеза.

Тромбоцит окружен двухслойной фосфолипидной мембраной, в которую встроены рецепторные гликопротеины, взаимодействующие со стимуляторами адгезии (фактором Виллебранда и коллагеном) и агрегации этих клеток (АДФ, адреналином), рис. 64.



Рис. 64. Структура тромбоцита, основные компоненты

К мембранам тромбоцитов прилегает аморфный белковый слой (10-50 нм), получивший название «плазматической атмосферы» или «гликокаликса», имеющий высокое содержание некоторых белков, в том числе факторов свертывания крови.

Из внутренних органелл тромбоцитов наиболее важны:

1. Система микротрубочек, содержащая сходный с актомиозином сократительный белок.

2. Гранулярный аппарат:

а) безбелковые плотные β -гранулы высокой плотности, содержащие АТФ, АДФ, серотонин, катехоламины, кальций, магний;

б) белковые α -гранулы, содержащие β -тромбоглобулин, фибронектин, антигепариновый фактор (4 тромбоцитарный фактор), тромбоцитарный фактор роста, тромбоспондин, фактор Виллебранда, фибриноген, факторы свертывания V, VIII, XIII.

При активации тромбоцитов содержимое гранул выходит из клетки (реакция высвобождения) и играет важную роль в процессе образования первичной гемостатической пробки (первичный гемостаз).

В гемостазе тромбоциты осуществляют следующие функции:

- ангиотрофическая – обеспечение жизнеспособности эндотелиальных клеток и поддержание нормальной структуры и функции стенок сосудов микроциркуляторного русла;

- ангиоспастическая – поддержание спазма поврежденных сосудов через секрецию серотонина, катехоламинов, β -тромбомодулина;

- адгезивно-агрегационная – участие в первичном гемостазе путем образования тромбоцитарной пробки или белого тромба;

- коагуляционная – участие в процессе свертывания крови и в регуляции фибринолиза (12 тромбоцитарных факторов (ТФ), среди которых одним из наиболее активных является 3ТФ);

- репаративная – ростовые факторы тромбоцитов стимулируют размножение и миграцию гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов, что активирует процессы репарации в месте повреждения сосуда. Это обуславливает их участие в патогенезе

атеросклероза, ишемической болезни сердца, реакции отторжения трансплантата, развитию опухолевых метастазов.

В механизмах тромбообразования выделяют две фазы:

1-я – сосудисто-клеточная (фаза адгезии и агрегации тромбоцитов или образование первичного тромба) (рис.66) и 2-я – плазматическая (фаза коагуляции) (рис. 68).

Образование первичного (белого) тромба связано с процессами адгезии, агрегации и секреции тромбоцитами биологически активных веществ.

Адгезия тромбоцитов. В нормальных условиях в неповрежденных сосудах тромбоциты не адгезируют (не прилипают) к эндотелию. В определенной мере это обусловлено продукцией эндотелием 13-гидроксиоктадекадиеновой кислоты (13-ГОДК), простагландина I₂ (P_gI₂), которая угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также продукцию тромбоксана.

При повреждении сосуда нарушается целостность эндотелия, обнажается субэндотелий и тромбоциты прилипают к нему за несколько секунд. Адгезивная реакция тромбоцитов опосредуется взаимодействием их соответствующих гликопротеиновых рецепторов с лигандами (коллагеном, фибронектином, тромбоспондином, витронектином, ламинином, тканевым фактором, которые становятся доступными для тромбоцитов при повреждении сосуда), а также с фактором фон Виллебранда.

Выраженность тромбоцитарных реакций зависит от тяжести и глубины повреждения сосудистой стенки. При небольшой степени повреждения сосуда, когда имеется только десквамация эндотелия с обнажением базальной мембраны, тромбоциты прилипают к базальной мембране, распластываются на ней, но при этом не выделяют веществ, стимулирующих агрегацию. При более значительном повреждении сосуда (например, при разрыве атеросклеротической бляшки) происходит обнажение более глубоких сосудистых структур. При этом тромбоциты не только прилипают к поврежденной поверхности, но и выделяют факторы, способствующие агрегации тромбоцитов и активации плазменных факторов свертывания.

Главным кофактором адгезии тромбоцитов к различным видам коллагена и к субэндотелию является фактор фон Виллеб-

ранда – мультимерный гликопротеин, входящий в состав комплекса антигемофильного фактора VIII плазмы. Фактор фон Виллебранда является связующим звеном между специфическими гликопротеиновыми тромбоцитарными рецепторами GPIa/IIa, GPIb/IX-V и GPIIb/IIIa и тканями субэндотелия (рис.65).

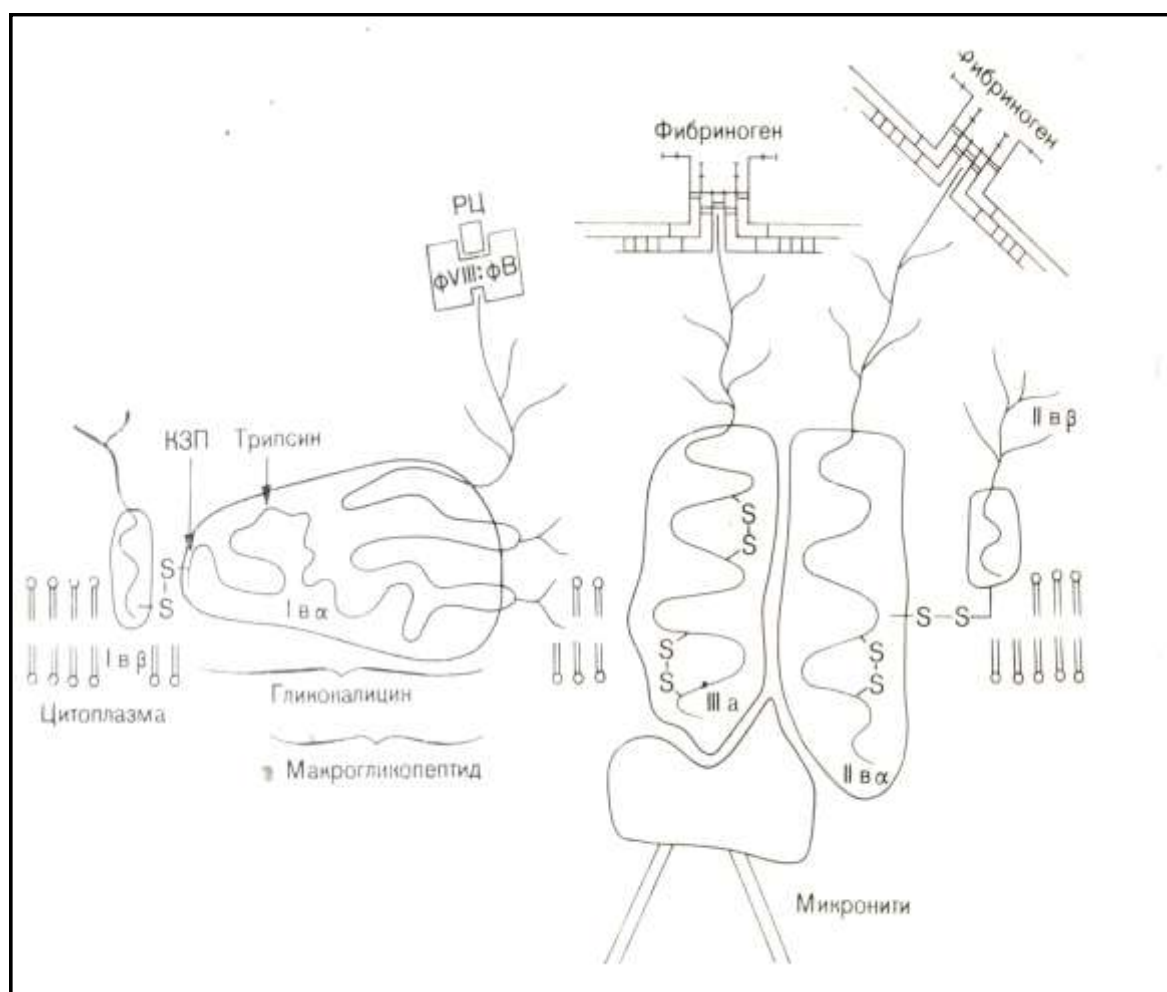


Рис. 65. Ориентация гликопротеинов Iв α , Iв β , IIв α IIв β и IIIа на мембране тромбоцита

При взаимодействии GPIIb/IX-рецепторов и фактора Виллебранда происходит активация GPIIb/IIIa-рецепторов, которые связываются с циркулирующим в крови фибриногеном. Под влиянием GPIIb/IIIa-рецепторов между тромбоцитами формируются фибриновые мостики и происходит локальное скопление тромбоцитов. Этот процесс называется когезией (cohesion) или сцеплением тромбоцитов.

GPIIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов связываются также с циркулирующими в плазме адгезивными молекулами, включающими фактор Виллебранда, фибронектин, витронектин, тромбоспондин. В результате указанных процессов – адгезии и когезии – в месте поврежденного эпителиального покрова сосудистой стенки на субэндотелии образуется монослой тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов. В результате адгезии происходит активация тромбоцитов и выход содержимого их гранул в плазму (рис. 66). Под влиянием биологически активных веществ тромбоцитов, а также адреналина, тромбина, коллагена происходит агрегация тромбоцитов.

Агрегации тромбоцитов предшествует изменение их формы, обусловленное изменением микротубулярной системы и сокращением микрофиламентов внутри тромбоцитов, в результате чего образуются псевдоподии.

Наиболее важную роль в агрегации тромбоцитов играют аденозиндифосфат (АДФ), тромбин и тромбоксан A_2 .

Под влиянием АДФ происходит конформация рецепторов GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с последующим связыванием фибриногена.

Тромбин стимулирует выделение аденозиндифосфата, который вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов, активирует фосфолипазу тромбоцитарных мембран, инициируя, таким образом, синтез тромбоксана A_2 и может индуцировать агрегацию тромбоцитов непосредственно. Взаимодействие тромбина с рецепторами тромбоцитов активирует внутриклеточную фосфолипазу C – фермент, гидролизующий мембранный фосфолипид фосфотидилинозитол 4,5-бифосфат с образованием двух внутренних эффекторных молекул, 1,2-диацилглицерола и 1,4,5-инозитолтрифосфата (IP_3). Диацилглицерол активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует протеин pleckstrin. В результа-

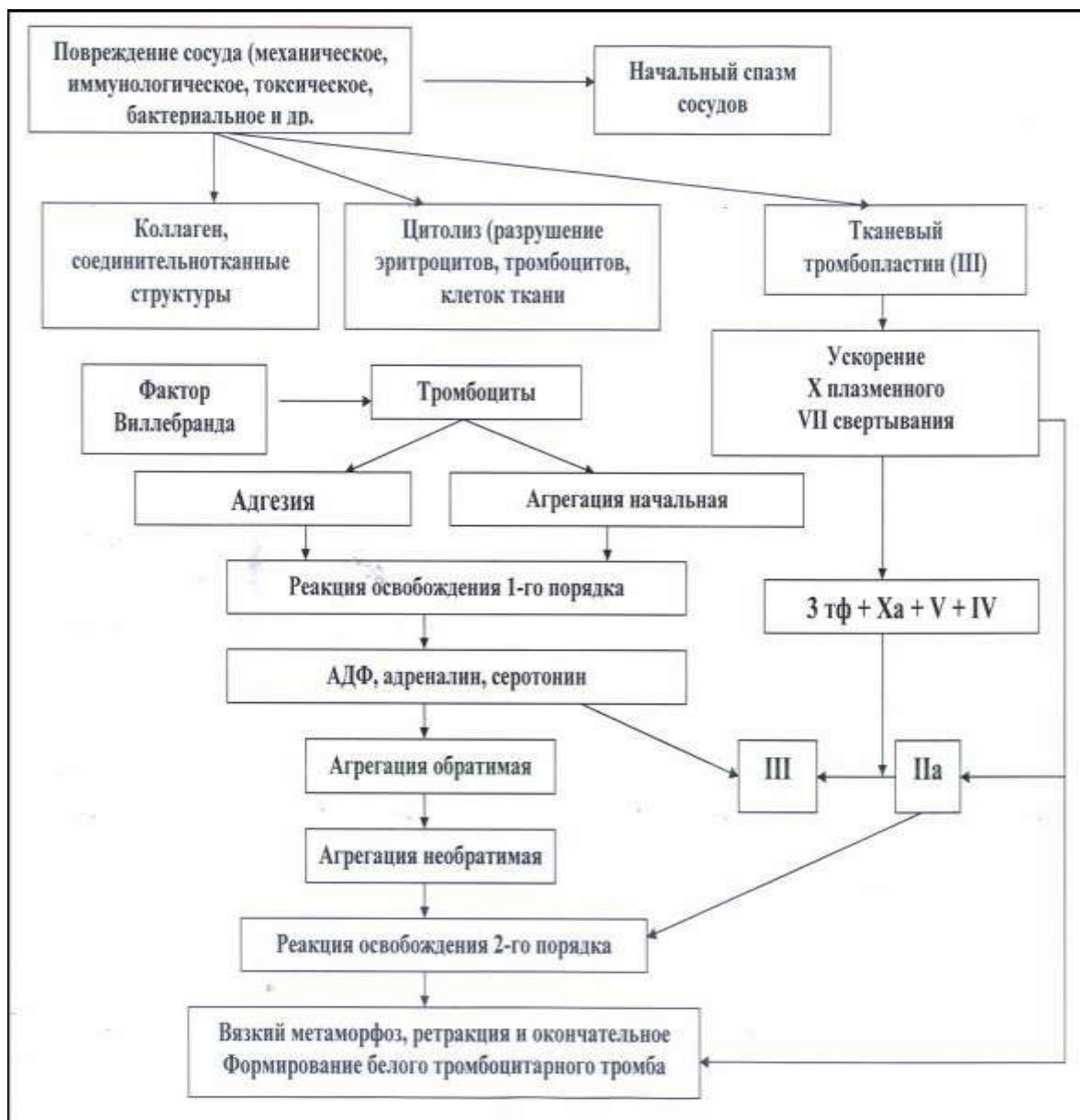


Рис. 66. Механизм сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

те происходит агрегация и высвобождение содержимого гранул. IP_3 вызывает высвобождение Ca^{2+} в цитозоль, который взаимодействует с кальмодулином и миозином легких цепей киназы, приводя к фосфорилированию легких цепей миозина. Эти цепи взаимодействуют с актином, вызывая изменение формы тромбоцитов.

Коллаген-индуцированная активация фосфолипазы A_2 в присутствии Ca^{2+} приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, образованию тромбоксана A_2 , который взаимодействует с G-белком с последующей активацией фосфолипазы C и активацией агрегации тромбоцитов.

Тромбоксан A_2 (TXA_2) является метаболитом арахидоновой кислоты, образуется под влиянием ферментов циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы и индуцирует агрегацию тромбоцитов как непосредственно, так и в качестве синергиста аденозиндифосфата, тромбина и коллагена (рис. 67).

Аспирин в дозе 30 мг/сут блокирует циклооксигеназу-1 и образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах, оказывая антиагрегационный эффект. Также он блокирует на несколько часов образование простациклина в эндотелиальных клетках.

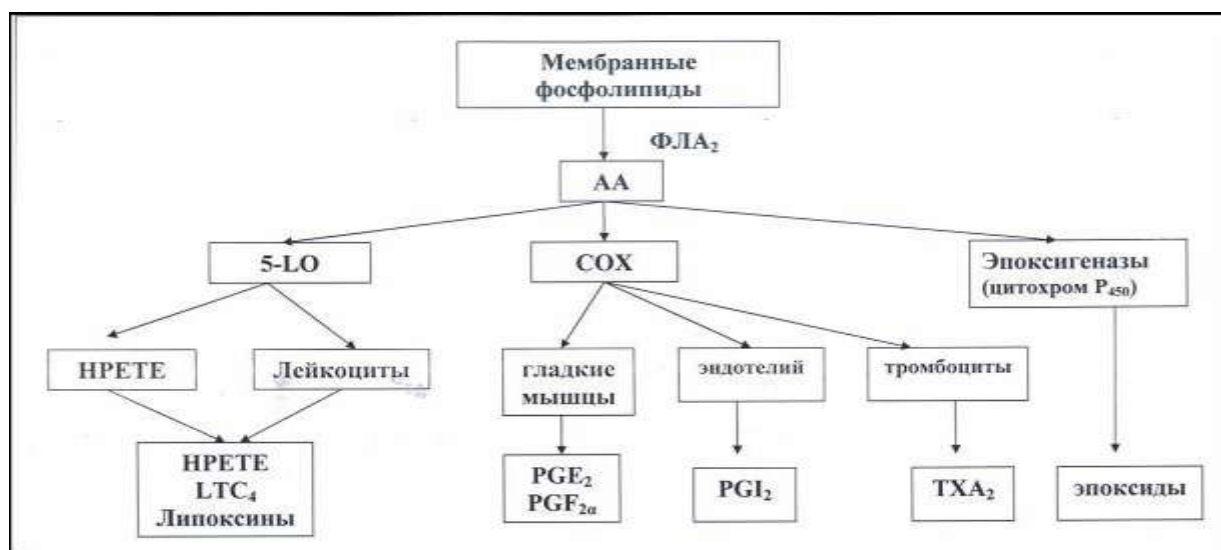


Рис. 67. Схематическое изображение образования в цитоплазме арахидоновой кислоты и ее липоксигеназный и циклооксигеназный метаболизм

- ФЛА₂- фосфолипаза А₂
- АА – арахидоновая кислота
- НРЕТЕ – гидроксэйкозатетраеновая кислота
- 5-LO – липоксигеназа
- COX – циклооксигеназа
- PGE₂ – простогландин E₂
- PGF_{2α} – простогландин F_{2α}
- PGI₂ – простациклин
- TXA₂ – тромбоксан А₂

Наряду с агрегационным эффектом тромбоксан A_2 оказывает выраженный сосудосуживающий эффект, что также способствует гемостазу.

В эндотелиоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием

ферментов циклооксигеназы и простаглицлинсинтетазы образуется простаглицлин Pgl₂, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и оказывает сосудорасширяющий эффект. Соотношение ТХА₂, продуцируемого тромбоцитами, и простаглицлина, синтезируемого эндотелиоцитами, определяет гемостатическую реакцию в месте повреждения сосуда.

Наряду с **циклооксигеназным** путем метаболизма арахидоновой кислоты существует второй путь – **липооксигеназный**. С помощью фермента липоксигеназы, расположенного в цитозоле тромбоцитов, арахидоновая кислота превращается в 12-гидроксиэйкозотетраеновую кислоту (12-ГЭТК или HPETE), которая стимулирует адгезию тромбоцитов. Если продукция тромбоксана подавлена, тромбоциты сохраняют способность синтезировать 12-ГЭТК и способность к адгезии. И наоборот, когда продукция 12-ГЭТК ингибирована и адгезия тромбоцитов нарушена, они могут синтезировать тромбоксан А₂ и сохранять способность к агрегации.

Для нормального осуществления агрегации тромбоцитов необходимы также ионы Ca⁺⁺ и Mg⁺⁺.

Таким образом, эндотелий сосудов и тромбоциты осуществляют так называемый первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Он реализуется в течение нескольких минут. В месте повреждения сосуда развиваются вазоспазм, адгезия тромбоцитов, высвобождение из их гранул активных веществ и в конечном итоге – агрегация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных тромбов.

Фаза высвобождения, во время которой происходит секреция содержимого сначала α-гранул, а затем плотных гранул, усиливает агрегацию, делая ее необратимой. Увеличивающаяся концентрация АДФ, тромбина, серотонина и других тромбоцитарных агрегантов вовлекает новые тромбоциты в образование первичного тромба.

Из поврежденных лейкоцитов и эндотелия выделяется фосфолипид, названный тромбоцит-активирующим фактором (ТАФ или PAF), который вызывает дальнейшую агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них PF-4 (4 тромбоцитарного фактора) и тромбоксана В₂ (ТХВ₂).

Необратимые изменения агрегации тромбоцитов наступают через 2-3 мин с момента повреждения сосудов (появление мно-

жественных псевдоподий, потеря тромбоцитарных гранул, образование на поверхности фибриновых волокон) – фаза «вязкого метаморфоза».

Образующийся белый тромб не является прочным и способен обеспечивать гемостаз в мелких сосудах с низким давлением.

С момента распада тромбоцитов и выхода тромбоцитарных факторов свертывания крови в окружающую среду начинается следующий этап тромбоза – плазматическая фаза (фаза коагуляции крови).

Тромбоцитарные факторы свертывания крови и фибринолиза

Тромбоцитарные факторы свертывания принято делить на эндогенные (образующиеся в самих тромбоцитах) и экзогенные (факторы плазмы, адсорбированные на поверхности тромбоцитов).

Эндогенные факторы тромбоцитов принято обозначать арабскими цифрами, в отличие от плазменных факторов, которые обозначаются римскими цифрами. Наиболее изучены 12 эндогенных тромбоцитарных факторов.

Фактор 1 тромбоцитов (ТФ-1) участвует в образовании протромбиназы и ускоряет образование тромбина из протромбина, подобно фактору V плазмы. Находится в неактивном состоянии. Для его перевода в активное состояние необходимы следы тромбина.

Фактор 2 тромбоцитов – акцелератор тромбина, фибринопластический фактор – ускоряет превращение фибриногена в фибрин.

Фактор 3 тромбоцитов – тромбоцитарный тромбопластин, мембранный фосфолипидный фактор – представляет собой липопротеид. Служит матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции, образования их активных комплексов. По своим свойствам этот фактор идентичен кефалину и мембранному фактору эритроцитов – эритроцитину, эритрофосфатиду. Необходим для эндогенного образования протромбиназы, способствующей превращению протромбина в тромбин. Фактор 3 выделяется при агрегации тромбоцитов.

Фактор 4 тромбоцитов (ТФ-4) – антигепариновый – обладает выраженной антигепариновой активностью. Освобождению фактора 4 из тромбоцитов способствует тромбин, а отчасти – и фактор Хагемана. Снижение количества тромбоцитов повышает чувствительность крови к гепарину.

Фактор 5 тромбоцитов – свертываемый – по своим свойствам сходен с фибриногеном плазмы. Интенсивно выделяется из тромбоцитов под влиянием тромбина. Фактор 5 тромбоцитов принимает участие в агрегации тромбоцитов и тем самым способствует созданию прочного тромба.

Фактор 6 тромбоцитов – антифибринолитический. Задерживает фибринолиз.

Фактор 7 тромбоцитов – антитромбопластический. Препятствует образованию активной протромбиназы, а также замедляет перевод протромбина в тромбин. В присутствии гепарина его антикоагулянтное действие усиливается.

Фактор 8 тромбоцитов – ретрактозим. Представляет собой сократительный белок тромбоцитов – тромбостенин, напоминающий актомиозин мышечных волокон. При сокращении тромбостенина происходит ретракция кровяного сгустка. При этом тромбоциты подтягиваются друг к другу, что в свою очередь приводит к сближению нитей фибрина. Сгусток обезвоживается, становится более компактным.

Фактор 9 тромбоцитов – серотонин, или сосудосуживающий фактор. Тромбоциты обогащаются серотонином при прохождении через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени. Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. Серотонин обладает многими свойствами: усиливает сокращение сосудов и ретракцию кровяного сгустка, изменяет артериальное давление, является антагонистом гепарина; при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка и в присутствии тромбина ускорять переход фибриногена в фибрин.

Фактор 10 тромбоцитов – пластиночный кофактор, котромбопластин, или активатор тромбoplastина. Его аналог содержится в змеином яде. Котромбопластин способен ускорять переход протромбина в тромбин не только в сочетании со змеиным ядом, но также в присутствии тромбoplastина легочной

ткани, фактора V плазмы и Ca^{2+} . Роль котромбопластина в процессе свертывания крови в условиях нормы не ясна.

Фактор 11 тромбоцитов – фибринстабилизирующий фактор – вещество, аналогичное фактору XIII плазмы. Участвует в стабилизации фибрина (превращении растворимого фибрина в нерастворимый).

Фактор 12 тромбоцитов – АДФ (аденозиндифосфат) – фактор агрегации тромбоцитов. При выходе на поверхность тромбоцитов АДФ способствует их склеиванию между собой. Кроме того, АДФ усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

Также в белковых гранулах тромбоцитов содержатся:

- **β -тромбоглобулин** – ингибирует синтез простаглицлина эндотелием, способствуя образованию тромба;
- тромбоцитарный **фибронектин** – укрепляет тромб на поврежденной поверхности;
- **тромбоцитарный фактор роста (PDGF)** – стимулятор пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, способствующий репарации поврежденного сосуда;
- **ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)** – связывается с тканевым активатором плазминогена (tPA), создавая локальный антифибринолитический потенциал;
- **фактор фон Виллебранда** – после выхода в плазму образуется мультимерный комплекс, который способствует адгезии тромбоцитов;

Коагуляционный (плазменный, биохимический) гемостаз

Плазматическая фаза (биохимический гемостаз) осуществляется при непосредственном участии системы свертывания крови.

Одновременно с тромбоцитарными активируются плазменные факторы свертывания крови. Процесс свертывания крови представляет собой цепь последовательных реакций, в результате которых образуется красный тромб, основу которого составляет фибрин.

В свертывании крови участвуют 12 плазменных факторов (прокоагулянтов), а также прекалликреин (фактор Флетчера) и

высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда). Образование большинства прокоагулянтов происходит в печени, за исключением III фактора свертывающей системы – в тканях, IV (Ca^{2+}), XIII – в тромбоцитах, VIII – в эндотелии сосудов (табл. 19).

Наиболее важные факторы II, VII, IX и X образуются в печени при участии фермента γ -карбоксилазы, зависимой от витамина К. Витамин К зависимыми также являются два антикоагулянтных протеина – протеин S и протеин C.

В процессе свертывания крови выделяют 4 фазы (рис. 68):

I фаза – протромбиназообразование (контактно-калликреин-кинин-каскадная активация);

II фаза – тромбинообразование;

III фаза – фибринообразование;

IV фаза – посткоагуляционная (ретракция и фибринолиз).

Продолжительность первых трех фаз свертывания крови составляет 5-7 минут, вместе с IV фазой процесс свертывания крови длится 60-120 минут.

Первая фаза направлена на образование активного протромбиназного комплекса, которое происходит по двум путям: внешнему (тканевому) и внутреннему (плазменному).

Внутренний (плазменный) путь активации свертывания крови

Этот путь активации свертывания крови получил такое название потому, что все его компоненты находятся в циркулирующей крови (рис. 68). *In vivo* этот путь реализуется совместно с внешним. Внутренний путь активации свертывания крови включает факторы XII, XI, IX, VIII, кофакторы – высокомолекулярный кининоген и прекалликреин.

Внутренний путь свертывания крови начинается с адсорбции факторов свертывания XII, XI, IX, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина на отрицательно заряженных поверхностях, таких как коллаген, базальная мембрана поврежденного сосуда.

Связывание фактора XII с отрицательно заряженной поверхностью вызывает конформационные изменения его молекулы и активирует его. Активации фактора XII способствуют также

высокомолекулярный кининоген и калликреин, образующийся из прекалликреина.

Таблица 17. Плазменные факторы свертывания крови

Фактор свертывания		Функции
I	Фибриноген	предшественник фибрина
II	Протромбин	предшественник тромбина
III	Тканевый тромбопластин	активация X фактора по внешнему (тканевому пути активации)
IV	Ионы кальция (Ca^{2+})	потенцируют большинство факторов свертывания крови
V	Проакцелерин	в активном состоянии – компонент протромбиназы, обеспечивающей превращение протромбина в тромбин
VI	Акцелерин	исключен из классификации
VII	Проконвертин	активирует X фактор
VIII	Антигемофильный глобулин А	участвует в активации IX фактора
IX	Фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В	участвует в активации XI фактора
X	Фактор Стюарта-Прауэра	в активном состоянии является главным компонентом протромбиназного комплекса
XI	Плазменный предшественник тромбопластина, антигемофильный глобулин С	участвует в активации X фактора
XII	Контактный фактор Хагемана	запускает процесс свертывания крови при ее контакте с чужеродной поверхностью
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	переводит нестабильный фибрин в стабильный
	Флетчера (прекалликреин)	участвует в активации фактора XII и образовании калликреина
	Фитцджеральда (кининоген)	участвует в образовании кинина и активации фактора XI

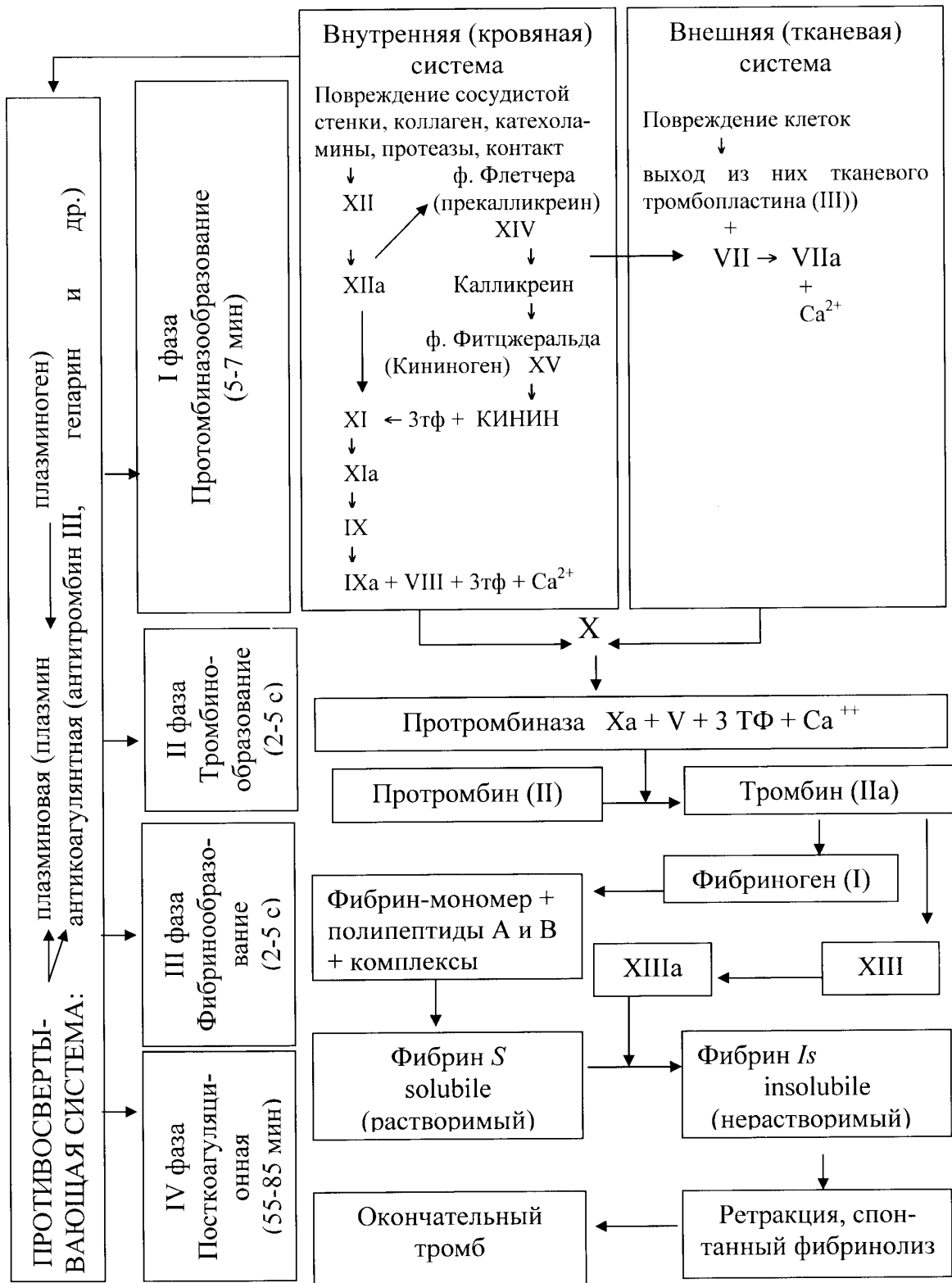


Рис. 68. Схема свертывания крови

Калликреин-кининовая система включает:

- прекалликреин (фактор Флетчера);
- калликреин (активная форма прекалликреина);
- кининоген (фактор Фитцджеральда);
- кинины.

Калликреин участвует в активации фактора XII, кининовой системы, фибринолитической системы и системы комплемента.

Активный фактор XIIa превращает фактор IX в IXa, который, в свою очередь, активирует фактор VIII путем отщепления от последнего фактора фон Виллебранда. В последующем факторы VIIIa, IXa, ионы Ca^{++} и фосфолипиды мембраны тромбоцитов формируют комплекс – «геназу», активирующий фактор X.

Кинины являются полипептидами с низкой молекулярной массой. Они являются медиаторами воспалительных реакций, увеличивают сосудистую проницаемость, вызывают вазодилатацию, артериальную гипотензию и сокращение гладкой мускулатуры.

Внешний (тканевый) путь активации свертывания крови

In vivo этот путь активации свертывания крови является основным. Главными компонентами этого пути являются тканевой тромбопластин (тканевой фактор), активный фактор VIIa и ионы Ca^{++} .

Тканевой тромбопластин представляет собой богатые фосфолипидами мембранные липопротеины клеток тканей и поступает в кровь только при их повреждении, в том числе при повреждении эндотелия. Под влиянием тканевого тромбопластина происходит превращение неактивного фактора VII в активный фактор VIIa. Образованный комплекс (тканевой тромбопластин + VIIa + ионы Ca^{++}) напрямую и через IX активирует фактор X.

В результате активации X фактора совместно с фактором Va и Ca^{2+} образуется обладающий ферментативной активностью *протромбиназный комплекс* (фактор Xa + фактор Va + ионы Ca^{++} + ЗТФ).

Фаза тромбинообразования

Во **вторую фазу** свертывания крови под действием протромбиназы происходит образование высокоспецифического протеолитического фермента тромбина (IIa), относящегося к сериновым протеазам.

Фаза фибринообразования

В **третью фазу** свертывания крови под влиянием тромбина происходит отщепление от фибриногена (I) фибринопептидных комплексов A и B с образованием фибрин-мономера (рис. 69), который полимеризуется, превращается в фибрин S (soluble) – растворимый (рис. 70).



Рис. 69. Структура фибриногена

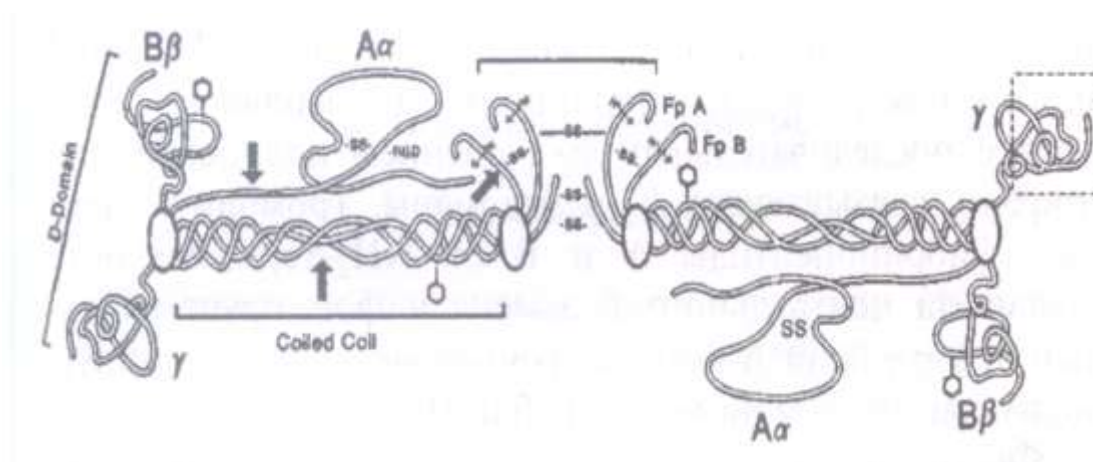


Рис. 70 . Схематическая модель молекулы фибриногена

Под влиянием тромбина также происходит превращение неактивного фактора XIII (фибринстабилизирующего) в активный XIIIa. Под действием фибринстабилизирующего фактора XIII плазмы в присутствии ионов Ca^{++} связи в фибрин-полимере становятся более прочными и образуется фибрин Is (insolubile – нерастворимый) в растворе 5М мочевины, 1% монохлоруксусной кислоты и очень медленно подвергающийся протеолизу в присутствии пламина, что переводит растворимый фибрин-полимер в стабильный фибриновый сгусток (рис. 71).



Рис. 71. Схема процесса фибринообразования

Фибрин составляет основную массу красного тромба. В ячейках фибриновой сети находятся тромбоциты, лейкоциты, эритроциты, сыворотка (рис. 72, 73).

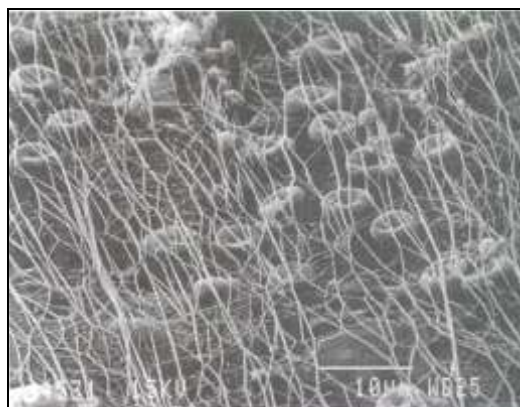


Рис. 72. Сканограмма тромба, полученная при помощи электронного микроскопа. Видны нити фибрина, агрегаты тромбоцитов, эритроциты и клетки эндотелия



Рис. 73. Красный тромб на разрезе в сосудистом русле

Стабилизация сгустка с участием фактора XIIIa представляет собой образование устойчивых ковалентных связей между двумя D-доменами или D- и E-доменами соседних мономеров фибрина с последующим образованием жесткой полимерной структуры. Сшитый поперечно ковалентными связями фибриновый сгусток, содержащий D-D- и D-E-димеры, способен обеспечить остановку кровотечения.

На заключительном этапе тромбообразования (**IV фаза** свертывания крови – фаза ретракции и фибринолиза) под действием ретрактозима – 8 тромбоцитарный фактор (тромбостенин), наступает сокращение фибриновых волокон (сжатие, ретракция и уплотнение сгустка), а под влиянием плазмина – частичный лизис фибриновых нитей. Последняя фаза наиболее длительная. Она составляет 1,5-2 часа.

Свертывание крови находится под контролем противосвертывающей системы.

Противосвертывающая система крови включает антикоагулянтную и фибринолитическую (плазминовую) системы.

Антикоагулянтная система

Действие антикоагулянтной системы направлено на угнетение свертывания крови. Она представлена ингибиторами свертывания крови (антитромбин-III, гепарин, антитрипсин, протеины C и S, α_2 -макроглобулин, ингибитор тканевого пути (тромбопластина).

Антикоагулянты подразделяются на 2 группы: первичные антикоагулянты – вещества, синтезируемые постоянно, независимо от свертывания и фибринолиза крови (гепарин, серпины, антитромбин-III, гепариновый кофактор II) и вторичные – вещества, образующиеся из факторов свертывания крови и других белков в результате гемокоагуляции и фибринолиза – ПДФ (продукты деградации фибрина и фибриногена).

Гепарин – сульфатированный мукополисахарид, синтезируется в тучных клетках, в большом количестве содержится в печени и легких (рис. 74). Является антикоагулянтом прямого действия, непосредственно ингибируя факторы свертывания крови (XII, XI, X, IX, VII и II). Также гепарин блокирует биосинтез тромбина; уменьшает агрегацию тромбоцитов, активирует неферментный фибринолиз. Действие гепарина проявляется в комплексе в антитромбином III (кофактором гепарина) как *in vivo*, так и *in vitro*. Также он угнетает активность гиалуронидазы, улучшает кровоток.



Рис. 74. Структура молекулы гепарина

Серпины, антитромбин-III, гепариновый кофактор II являются ингибиторами сериновых протеаз и блокируют активные центры факторов свертывания крови (рис. 75).

Протеин С и его кофактор протеин S – ингибируют активные факторы свертывания Va и VIIa и повышают фибринолитическую активность крови.

Ингибитор тканевого пути (тромбопластина), соединяясь с Ха фактором, тормозит дальнейшие этапы коагуляционного каскада. В том числе и путем ингибирования VIIa фактора.

Тромбомодулин является мембранным протеином эндотелиоцитов, который после связи с тромбином лишает последнего прокоагулянтной активности и повышает его способность активировать протеин С. В свою очередь активный протеин С оказывает протеолитическое действие на факторы Va и VIIIa, усиливаемое протеином S.

ПДФ (продукты деградации фибрина и фибриногена) обладают антитромбиновым эффектом, препятствуют полимеризации фибрин-мономеров и угнетают адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов.

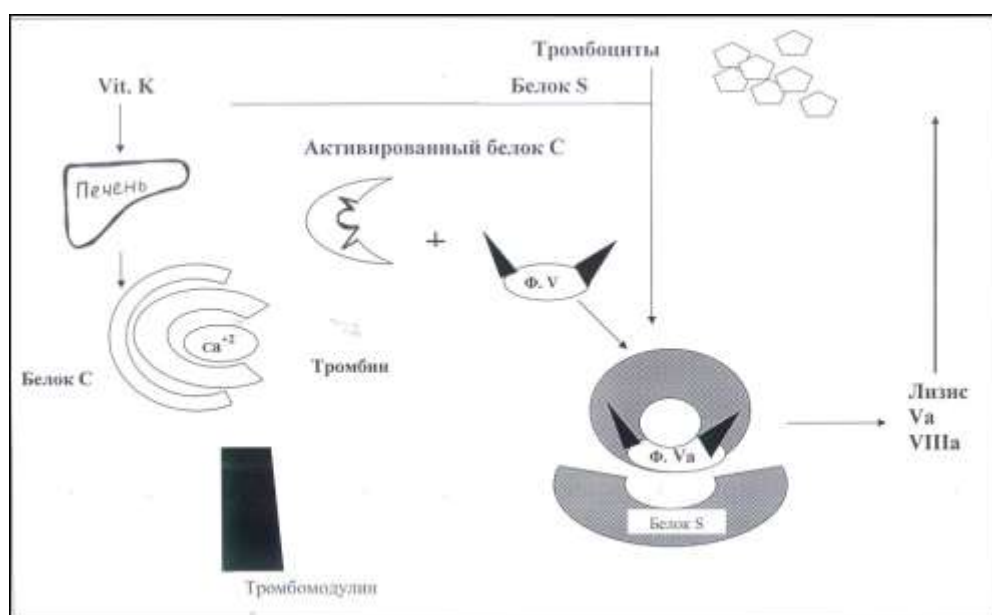


Рис. 75. Протеолитические белки и их функции

В качестве лекарственных средств используют антикоагулянты прямого и непрямого действия:

- **Прямые антикоагулянты** инактивируют факторы свертывания крови (гепарин, гирудин и др.). В настоящее время широко используются низкомолекулярные гепарины (1-10 кДа): **фраксипарин, дальтепарин, надропарин, эноксопарин** и др. Они обладают более высокой антикоагулянтной активностью по сравнению со стандартным гепарином.

Антидотом гепарина является протамина сульфат.

- **Непрямые антикоагулянты** уменьшают образование К-витамин зависимых факторов свертывания крови (фенилин и производные кумарина – дикумарин, неодикумарин, синкумар).

Плазминовая (фибринолитическая) система

Плазминовая система включает: плазминоген (профермент), плазмин (фермент), а также продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ): X, Y, D, E, которые образуются в процессе расщепления фибриногена и фибрина плазмином (рис. 76).

Плазминоген – неактивный предшественник плазмина, гликопротеин, синтезируемый в печени. Плазминоген циркулирует в крови и в норме, при отсутствии тромбов, но концентрация его повышается при наличии воспалительных процессов в организме. Плазминоген обладает способностью абсорбироваться фибрином и инкорпорироваться в фибриновый тромб. Плазминоген под влиянием специфических активаторов превращается в плазмин, осуществляющий медленное разрушение фибринового тромба.



Рис. 76. Плазминовая (фибринолитическая) система крови

Действие плазминовой системы направлено на устранение (лизирование) тромба. Плазмин лизирует фибрин, разрушает фибриноген, факторы V, VII, IX, X, фактор Виллебранда и тромбоцитарные гликопротеины. Фибринолиз является способом устранения окклюзии кровеносного сосуда, а также имеет большое значение в заживлении ран.

Функция плазминовой системы регулируется (рис. 77):

- 1 – активаторами плазминогена (РА);
- 2 – ингибиторами активаторов плазминогена;
- 3 – ингибиторами плазмина.

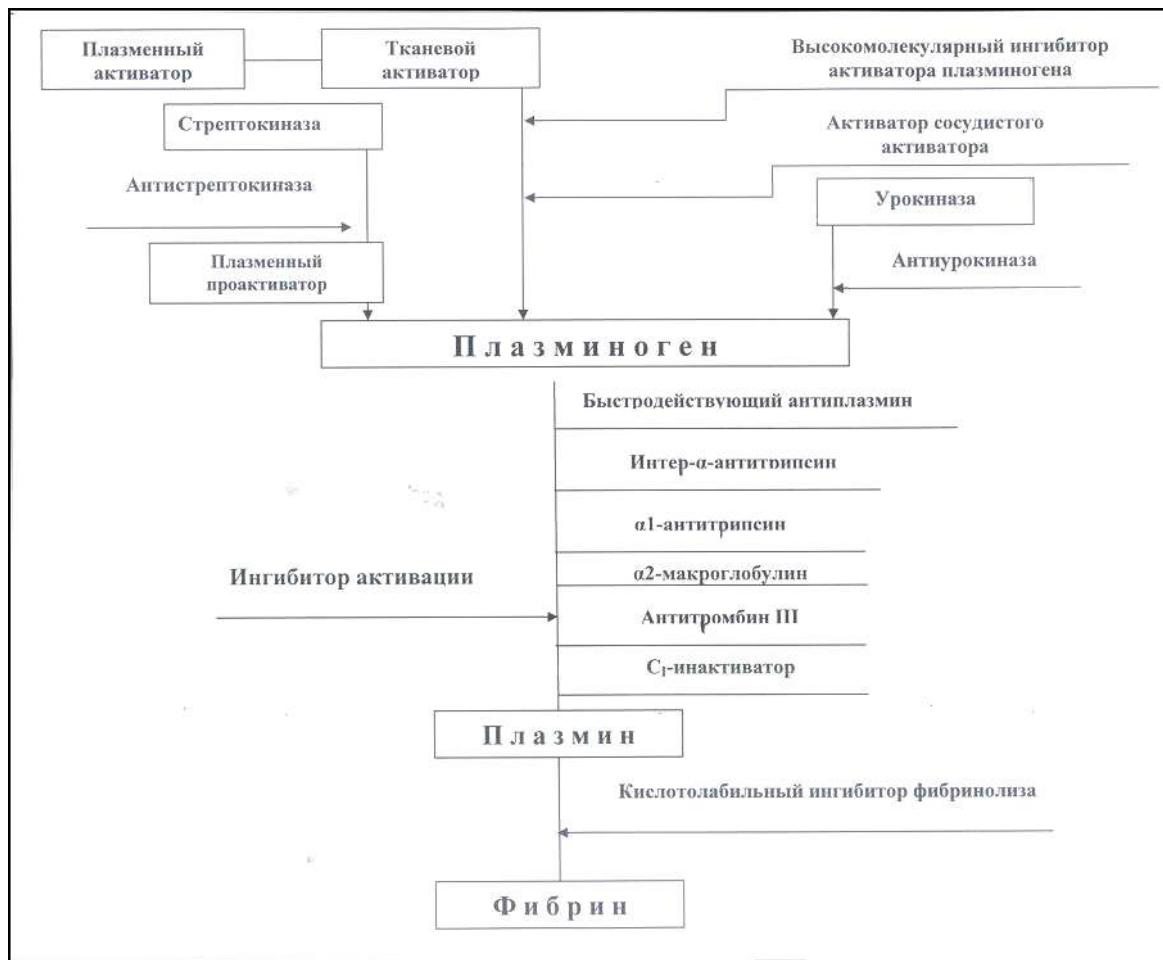


Рис. 77. Ингибиторы плазмина, его активаторы и проактиваторы

1. Активаторы плазминогена (РА) осуществляют образование плазмина из плазминогена. К ним относятся:

- тканевой активатор плазминогена (tissue-plasminogen activator, t-PA), сосудистый активатор плазминогена (ангиокиназа), активность которых проявляется на поверхности фибрина (селективные);
 - урокиназа, стрептокиназа – активны как в плазме, так и на поверхности фибрина (неселективные);
 - плазменные: XIIa, калликреин, XIa – селективные, но менее активны.

Тканевой активатор плазминогена – естественный метаболит организма, вырабатываемый эндотелием сосудистой стенки, моноцитами, мегакариоцитами, злокачественными клетками, содержится во многих органах и тканях. Тканевый активатор плазминогена и плазминоген связываются с фибриновыми нитями тромба, и это сразу же приводит к превращению плазминогена в плазмин. Под влиянием плазмина происходит расщепление фибрина. В настоящее время препарат получают, используя рекомбинантные технологии (альтеплаза, ретеплаза, дутеплаза). Широко используется в качестве тромболитического препарата для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий.

Урокиназа – протеаза, образуемая из ее неактивного предшественника – проурокиназы выделенная из мочи, образуется фибробластами, моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками. Активирует фибрин-связанный плазмин, разрушает внеклеточный матрикс тканей, что создает условия для миграции клеток.

В активации плазминогена могут участвовать нефизиологические факторы – стрептокиназа (стрептаза, кабикиназа) – неферментный белок, продуцируется β -гемолитическим стрептококком; анистрептлаза (АПСАК – анизоилированный плазминоген-стрептокиназный комплекс, неактивная форма стрептокиназы), стафилокиназа (секретируется некоторыми штаммами золотистого стафилококка).

Применяются для лечения острого тромбоза легочной артерии, периферических артерий и глубоких вен нижних конечностей в качестве тромболитических средств. При коронарной окклюзии они эффективны в 60-75% случаев.

2. Ингибиторы активаторов плазминогена (РАI): – нейтрализуют РА путем образования неактивного комплекса.

Ингибиторами активаторов плазминогена являются ингибиторы активатора плазминогена 1-го, 2-го и 3-го типов (РАI-1, РАI-2, РАI-3),

- РАI-1 – синтезируется эндотелием, гепатоцитами, гладкомышечными клетками, и около 80% его количества накоп-

ливается в тромбоцитах преимущественно (~95%) в неактивном состоянии.

- PAI-2 – выделен из плаценты, лейкоцитов, макрофагов, его содержание значительно увеличивается в III триместре беременности.

- PAI-3 – обнаружен в моче, получен из фибробластов.

3. Ингибиторы плазмينا:

- α_2 -антиплазмин (α_2 -AP) – самый быстрый и эффективный ингибитор, на долю которого приходится 80-85% антиплазминовой активности, кроме того, связавшись с фибрином, препятствует адсорбции на нем плазминогена;

- α_2 -макроглобулин (α_2 -MG) – медленно реагирует с плазмином, но имеет большую антиплазминовую емкость, что позволяет ему выполнять свою функцию при исчерпании запаса α_2 -макроглобулина в организме;

- α_1 -ингибитор протеиназ (α_1 -антитрипсин) и другие неспецифические ингибиторы плазмينا имеют небольшое значение, которое возрастает при дефиците α_2 -AP и α_2 -MG.

В качестве антидота при фибринолитической терапии может быть использована ϵ -аминокапроновая кислота (ϵ -АКК), обладающая антифибринолитическим действием.

Особенности гемостаза в детском возрасте

Большинство показателей гемостаза детей в возрасте от 1 года до 14 лет существенно не отличаются от соответствующих показателей у взрослых. У детей в возрасте до 1 года величины отдельных показателей (время свертывания крови, содержание тромбоцитов и ряд параметров, характеризующих гемостатические свойства кровяного сгустка) могут незначительно отличаться от таковых у более старших детей, что отражает функциональные особенности периода новорожденности. У доношенного здорового ребенка имеет место низкий уровень контактного фактора XII (Хагемана), факторов Флетчера (прекалликреина) и Фитцджеральда (высокомолекулярного кининогена).

Отмечен более низкий уровень К-витаминзависимых факторов (протромбина, проконвертина, Стюарт-Прауэра) у доношенных новорожденных в первый день жизни. Наиболее интенсивно содержание этих факторов повышается в течение 2-6 месяцев, достигая к году содержания старших детей. Уровень К-витаминзависимых антикоагулянтов (протеина S и протеина C) после рождения в 2 раза меньше, чем у детей старшего возраста и взрослых.

Уровень антитромбина III у доношенных новорожденных в два раза ниже, чем в 6-ти месячном возрасте и у взрослых.

Хронометрические показатели коагуляционного гемостаза у недоношенных новорожденных изменяются аналогично таковым у доношенных детей, но гипокоагуляция у них более выражена.

ГЕМОСТАЗИОПАТИИ

Гемостазиопатии – болезни системы гемостаза – патологические состояния вследствие наследственного или приобретенного нарушения одного, двух или сразу всех компонентов системы гемостаза – сосудистой стенки, тромбоцитов и системы свертывания крови.

В зависимости от клинических проявлений нарушения системы гемостаза можно разделить на три большие группы:

1. Тромбофилические гемостазиопатии, клинически проявляющиеся тромбозами и тромбоэмболиями.

2. Геморрагические гемостазиопатии – нарушения гемостаза, проявляющиеся посттравматическими или спонтанными кровотечениями вследствие наследственного, врожденного или приобретенного дефекта сосудистого, тромбоцитарного либо коагуляционного компонентов системы гемостаза.

3. Тромбогеморрагические гемостазиопатии, проявляющиеся сочетанием тромбозов и геморрагий множественного характера.

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ГЕМОСТАЗИОПАТИИ

К тромбофилическим гемостазиопатиям относятся заболевания и синдромы, характеризующиеся повышенной свертываемостью крови, образованием тромбов и высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Тромбоз – это типический патологический процесс, характеризующийся чрезмерным свертыванием крови в просвете сосуда или полостях сердца, приводящий к формированию на внутренней поверхности стенки сосудов тромбов.

Тромб следует отличать от кровяного сгустка. Сгусток может формироваться и *in vivo* и *in vitro*, а тромб – только в сосудах. Сгустки могут формироваться и посмертно, а тромбы – только прижизненно. Истинный тромб прочно спаян с сосудистой стенкой и представляет более плотное образование, чем сгусток.

Тромбы крови могут быть пристеночными, частично уменьшающими просвет сосудов, и закупоривающими (в сердце и стволах магистральных сосудов, в мелких артериях и венах).

Преимущественно встречаются тромбозы коронарных артерий, значительно реже – магистральных. Тромбоз коронарных артерий приводит к развитию нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, тромбоз магистральных артерий – к синдрому острой артериальной окклюзии (непроходимости), развивающийся вследствие внезапного прекращения кровотока и проявляющийся признаками ишемии в бассейне пораженной артерии. Клиническими признаками острой артериальной непроходимости магистральных конечностей, в том числе и эмболии бифуркации аорты являются: боль, отсутствие пульса, побледнение, похолодание, парестезия, паралич.

Внутрисердечные тромбы образуются вследствие замедления кровотока. В формировании этих тромбов основную роль играет активация плазменных факторов свертывания и ухудшение изгнания крови из камер сердца. Тромбы прикрепляются к стенке сердца, могут быть правосторонними или левосторонними, находиться в предсердиях либо желудочках.

В зависимости от преобладающих в структуре тромба компонентов различают белые, красные и смешанные тромбы.

Белый тромб состоит из тромбоцитов, лейкоцитов, неболь-

шого количества белков плазмы (фибрина).

Красный тромб состоит из фибрина, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, белков крови. Смешанные тромбы – включают чередующиеся белые и красные слои.

Тромбофилические состояния могут быть первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные).

К первичным относятся состояния, развивающиеся в результате дефицита протеинов С и S, дефицитов тромбомодулина, антитромбина III, гепаринового кофактора II, гомоцистеинемии и др.

Вторичные тромбофилические состояния развиваются в результате заболевания сосудов, нарушения реологии крови, патологии тромбоцитов, при антифосфолипидном синдроме, ДВС-синдроме, приобретенном дефиците антикоагулянтов – антитромбина-III, протеина С. Проявляются тромбозами артерий и вен.

Этиопатогенез тромбоза

Основные факторы тромбоза можно представить в виде **триады Вирхова** (1856):

- 1) повреждение сосудистой стенки;
- 2) активация свертывающей и ингибирование противосвертывающей систем;
- 3) уменьшение скорости и изменение характера кровотока.

Значимость факторов, предрасполагающих к тромбозу, неравнозначна. Особое место играет **повреждение сосудистой стенки**.

Повреждение сосудистой стенки, а точнее повреждение эндотелия может происходить под действием различных физических, химических и биологических факторов.

Чаще повреждению эндотелиоцитов с утратой их антикоагулянтных и антитромбогенных свойств способствуют: гиперхолестеринемия, повышенное содержание окисленных липопротеинов низкой плотности, артериальная гипертензия, сахарный диабет, действие иммунных комплексов, турбулентного кровотока, компонентов табачного дыма, гипоксии, ишемии-реперфузии, эндотоксинов, вирусов герпеса, цитомегаловируса, респираторно-

синцитиального вируса, *helicobacter pylori*, гомоцистеина, а также провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1, фактора некроза опухоли.

Метаболитом, оказывающим одновременно атерогенное и тромбогенное действие, является **гомоцистеин** (рис.20). Его присутствие в крови называют независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни, при превышении уровня 8-10 мкмоль/л. Механизм возникновения гомоцистеинемии состоит в понижении активности реакции реметилирования, которая восстанавливает гомоцистеин до метионина. Развитие гомоцистеинемии во многом зависит от дефицита витаминов В₆ и В₁₂, а также фолиевой кислоты, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска (гипертензия, курение, ожирение и др.).

Из поврежденной внутренней оболочки сосуда выделяются факторы свертывания крови, активирующие процесс тромбообразования: тканевой фактор (тканевой тромбопластин), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), АТФ, фосфолипаза А₂, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор Виллебранда, фибриноген.

Также уменьшается образование тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, простациклина и оксида азота, оказывающих в норме антиагрегационное действие на тромбоциты, угнетаются процессы фибринолиза.

К свертыванию крови и тромбозу приводит **активация свертывающей и ингибирование противосвертывающей системы** как наследственно обусловленное состояние, а также вследствие поступления в сосудистое русло факторов свертывания крови (тканевого тромбопластина).

К первичным тромбофилическим состояниям приводит гиперпродукция гиперкоагулянтных факторов вследствие аутосомно-доминантных генетических дефектов – гиперпротромбинемия вследствие мутации, названной 20210AG, а также дефицит или качественные дефекты антикоагулянтов (протеинов С и S, тромбомодулина, антитромбина III, гепаринового кофактора II). Характерной особенностью являются частые, рецидивирующие венозные тромбозы различной локализации.

Причиной резистентности к действию протеина С может быть генетический дефект, при котором в молекуле ДНК гуанин заменен аденином, что, в свою очередь, является причиной заме-

ны глутаминовой кислоты на аргинин в позиции 506 и повреждения фактора V, обозначаемого как «factor V Leiden», названного в честь города в Новой Зеландии, где данный дефект был обнаружен. В результате данного дефекта не происходит ингибирования Va фактора и коагуляционный каскад продолжает нарастать.

Одной из причин тромбозов является дисфибриногемия, в основе которой лежит синтез аномального фибрина, резистентного к фибринолизу. Проявляется склонностью преимущественно к венозным тромбозам, реже наблюдаются артериальные тромбозы.

Большинство врожденных гиперкоагуляционных состояний имеют нарушения лабораторных тестов двух типов.

Первый тип – количественный, при котором специфические иммунологические исследования позволяют выявить снижение количества протеинов C, S, антитромбина III или фибриногена, но они не исследуют функции этих молекул.

Второй тип – качественный. Исследования активности протеина C или S путем измерения способности протеина C или S удлинять время свертывания крови *in vitro*.

Резистентность к протеину C может быть выявлена в различных клоттинговых тестах, в то время как присутствие генетической мутации в факторе V Лейден может быть выявлена цепной полимеразной реакцией. Данная реакция может быть использована для выявления 20210 AG аномалии протромбина.

Вторичные (приобретенные) тромбофилические состояния развиваются при различных заболеваниях и приеме некоторых лекарственных средств (эстрогенов, противозачаточных средств).

Свертывающая система активируется при сахарном диабете, гиперлипидемиях, ожирении, патологических изменениях со стороны гемостатических протеинов на фоне операционной травмы, при злокачественных новообразованиях, беременности, нефротическом синдроме, воспалительных заболеваниях толстой кишки. Кроме этого бывает при антифосфолипидном синдроме (присутствие в сыворотке антифосфолипидных антител – антител к кардиолипину и фосфатидилсерину), миелопролиферативных заболеваниях крови (эссенциальный тромбоцитоз, истинная полицитемия), серповидно-клеточной анемии, лечении гепарином (1-5 % пациентов).

Антифосфолипидный синдром

Под термином "антифосфолипидный синдром" (АФС) объединяется группа аутоиммунных нарушений, характеризующаяся наличием в крови в высоком титре антифосфолипидных антител (АФЛА, aPL) к содержащимся в плазме отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам – фосфатидилсерину мембран тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани (АФЛА, или «волчаночные антикоагулянты»), либо антикардиолипидных антител (в первую очередь IgG и IgM) и др., а также к связанным с этими фосфолипидами гликопротеинам (β_2 -гликопротеину-I, аннексину V и протромбину).

АФЛА проявляют антикоагулянтные свойства, но служат прокоагулянтами *in vivo*. Тромботические осложнения (глубокие венозные тромбозы, легочная тромбоэмболия, церебральные артериальные тромбозы) развиваются приблизительно у 30% больных, имеющих АФЛА. Также их появление может сочетаться с рецидивирующими спонтанными выкидышами и гибелью плода, тромбоцитопенией.

АФС может сочетаться с неврологическими симптомами: деменция, мигрень, хорей и др. АФС относится к группе ревматических заболеваний.

Третьим фактором триады Вирхова, способствующим тромбообразованию, является **замедление кровотока** и его нарушения (завихрения в области варикозного расширения), что объясняет более частое образование тромбов в венах (чаще в венах нижних конечностей), чем в артериях. Причинами замедления кровотока могут быть нарушения реологических свойств крови (стаз при длительной иммобилизации, застойная недостаточность кровообращения, повышенная вязкость крови при полицитемии, болезни Вальденстрема, остром лейкозе).

Клинические проявления тромбоза

Большинство случаев тромбоэмболии в клинической практике являются вторичными. Большинство тромбов встречаются в типичных местах (глубокие вены голени с легочной эмболией или без нее). Другим местом локализации тромбов является са-

гиттальный синус черепа или мезентериальные вены брюшной полости.

Артериальные тромбозы чрезвычайно редки.

Не каждое состояние гиперкоагуляции сопровождается тромбозом. Образованию тромбов способствуют: повреждение, иммобилизация нижних конечностей, хирургическое вмешательство, беременность.

Глубокий тромбоз вен развивается, как правило, по двум причинам: замедление кровотока, по сравнению с другими областями, особенно в малоподвижном состоянии (постельный режим после хирургического вмешательства или при заболевании).

Глубокий венозный тромбоз голени проявляется болью, отеком, покраснением ниже места тромба с нормальным артериальным пульсом и дистальной перфузией. В связи с тем, что возврат крови в центральный кровоток блокирован через емкостные сосуды, поверхностные коллатеральные вены кожи могут увеличиваться.

Образование легочных эмболов является главной причиной смертности при глубоком венозном тромбозе.

Причинами глубокого тромбоза вен нижних конечностей чаще являются: травма, беременность, использование оральных контрацептивов, иммобилизация.

Врожденные гиперкоагуляционные состояния отмечаются у молодых и характеризуются повторяющимися тромбоэмболиями.

Исходы тромбоза

Сравнительно небольшие пристеночные тромбы могут растворяться и смываться током крови. Крупные тромбы подвергаются расплавлению с последующей организацией. Можно выделять благоприятные и неблагоприятные исходы тромбоза.

Благоприятные исходы:

- асептический аутолиз – развивается за счет быстрой активации фибринолиза;
- организация – врастание в тромб и замещение его соединительной тканью: приводит к уменьшению просвета или полной окклюзии сосуда, нарушению кровотока и развитию ишемии или венозной гиперемии;
- реканализация и васкуляризация – появление щелей или каналов, выстланных эндотелием во вросшей в тромб со-

единительной ткани с их последующим превращением в сосуд;

- петрификация – отложение в тромбе солей кальция.

Неблагоприятные исходы:

- тромбоэмболия – отрыв тромба или его части и превращение в тромбоэмбол;
- септический аутолиз – септическое расплавление тромба после попадания в тромботические массы гноеродных бактерий, что ведет к тромбобактериальной эмболии сосудов различных органов и тканей (при сепсисе), с возможным распадом тромба, возникновением инфицированных очагов и генерализацией инфекционного процесса;
- вторичное размягчение (маляция) или растворение (колликвация) тромба – происходит вследствие двух причин: при попадании микробов в тромб (микробный ферментолиз) и местный ферментолиз за счет собственных ферментов, высвободившихся при повреждении.

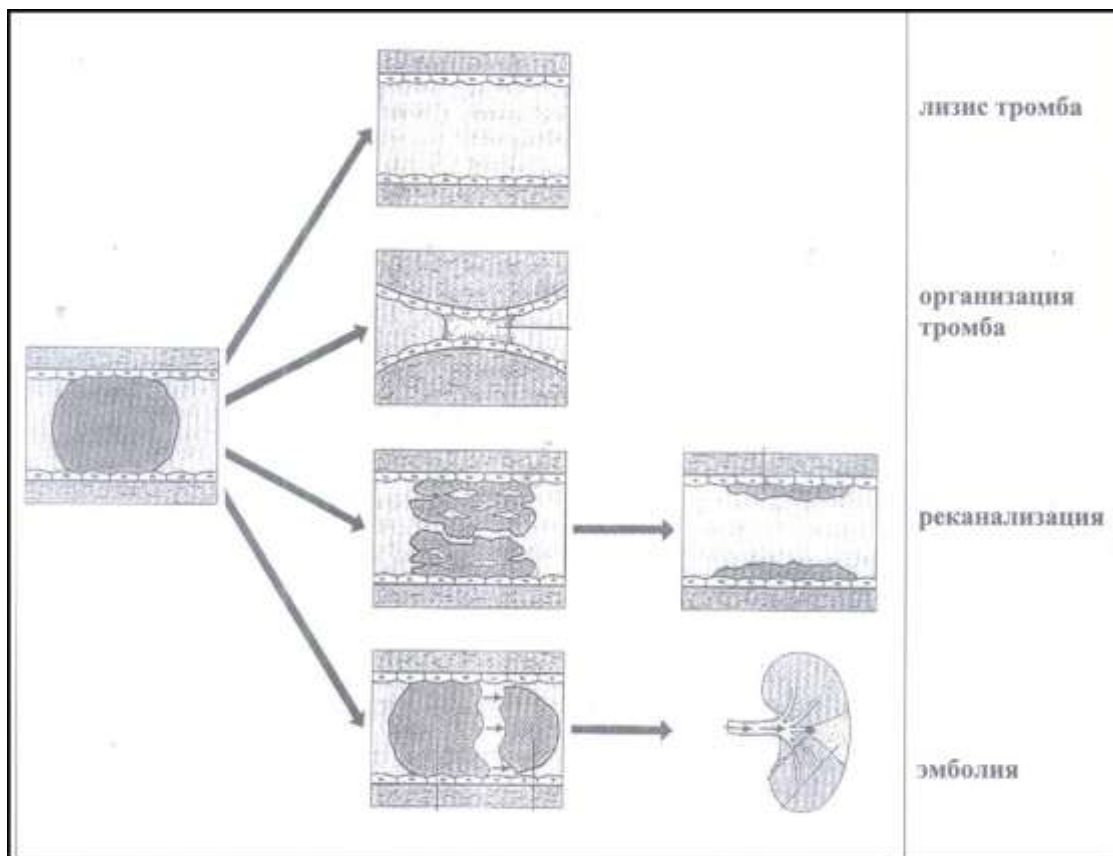


Рис. 78. Исходы тромбоза

Одно из самых частых тромбофилических состояний у человека – тромбоз глубоких вен нижних конечностей (флеботромбоз). Установлено, что не менее 50% носителей этого заболевания имеют так называемую точковую лейденскую мутацию гена V фактора свертывания. При этом сильно снижена способность сосудистой стенки ограничивать фибринообразование. Это особенно проявляется в венах нижних конечностей, где мала выработка простациклина и действует фактор замедления кровотока. Коварство этого заболевания в том, что такие рыхлые красные тромбы исключительно часто становятся источником тромбоэмболов, ответственных за тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА).

Препараты, используемые для предупреждения тромбоза:

- антитромбоцитарные препараты: ингибиторы функции тромбоцитов (аспирин, тиклид, клопидогрель, дипиридамол);
- антикоагулянты прямого действия: гепарин и низкомолекулярные гепарины, гирудин;
- антикоагулянты непрямого действия: неодикумарин, синкумар;
- тромболитическая терапия: стрептокиназа, рекомбинантный активатор плазминогена (tPA).

ЭМБОЛИЯ

Эмболия (греч. emballein – бросить внутрь) – процесс попадания в сосудистое русло патологического субстрата (эмбола), ведущий к окклюзии сосудов.

В зависимости от характера эмболов различают эмболию экзогенную:

- воздушную,
- инородными телами,
- бактериальную,
- паразитарную;

эндогенную:

- тромбоэмболию,
- жировую (рис. 79),

- тканевую,
- околоплодными водами,
- газовую (при кессонной болезни).

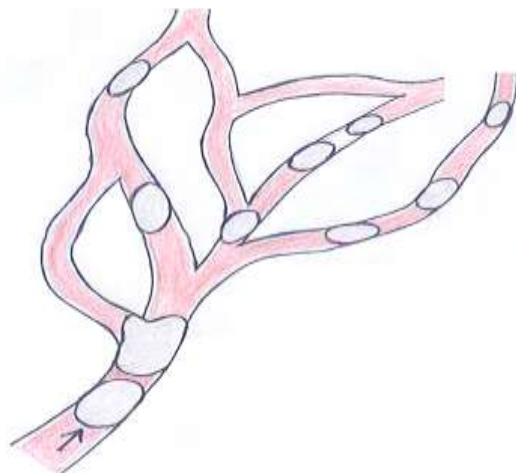


Рис. 79. Жировые эмболы в просвете сосуда

По локализации различают эмболию большого, малого круга кровообращения и системы воротной вены.

Во всех случаях движение эмболов осуществляется в соответствии с поступательным движением крови (рис. 80).

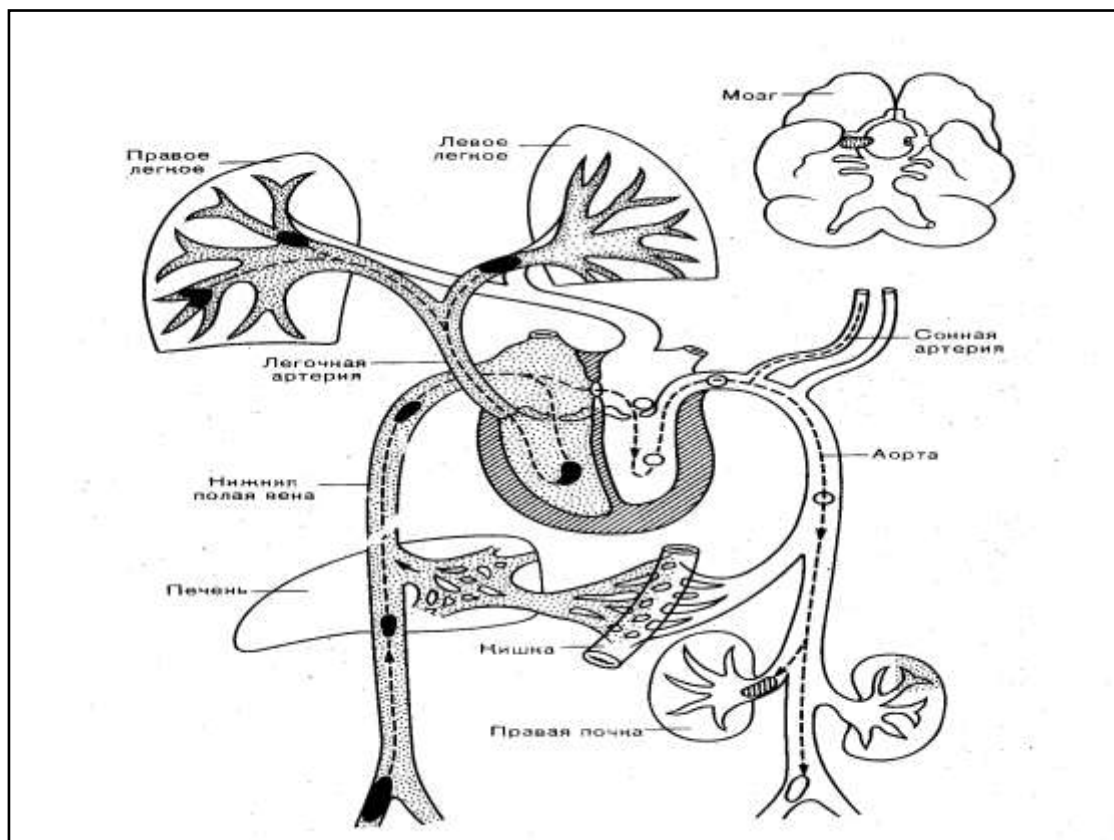


Рис. 80. Схема движения эмболов в кровеносном русле

Источником эмболов большого круга кровообращения являются патологические процессы в легочных венах, полостях левой половины сердца, артериях большого круга кровообращения; источником эмболов малого – патологические изменения в венах большого круга кровообращения и правой половине сердца. Исключением является *ретроградная* эмболия, когда движение эмбола происходит не по току крови, а подчиняется силе тяжести самого эмбола. Такая эмболия развивается в крупных венозных стволах при замедлении кровотока и уменьшении присасывающего действия грудной клетки. Различают также *парадоксальную* эмболию, которая наблюдается при незаращении межпредсердной или межжелудочковой перегородки.

Эмболии экзогенного происхождения

Воздушная эмболия возникает при ранении крупных вен, которые слабо спадаются и давление в которых близко к нулю или отрицательное, при инфузии растворов в такие сосуды, при ранении легких, деструктивных процессах в них, при пневмотораксе.

Эмболия инородными телами – пули, мелкие осколки снарядов, предметов и др.

Микробная и паразитарная – занос живых экзогенных эмболов при сепсисе, бактериемии и инвазии кровяных паразитов.

Эмболия эндогенного происхождения

Жировая эмболия возникает в результате попадания в кровоток капель жира при повреждении костного мозга, подкожной или тазовой клетчатки и жировых скоплений, жирной печени.

Жировая эмболия отмечается при закупорке сосудов эндогенными липопротеидными частицами, продуктами агрегации хиломикронов, реже, экзогенными жировыми эмульсиями, жировой тканью (адипоцитарная). Истинная жировая эмболия возникает при гиперлипопротеинемии I типа, когда из-за дефекта эндотелиальной липопротеиновой липазы хиломикроны не расщепляются легкими и персистируют в плазме.

Тканевая эмболия наблюдается при травме, когда возможен занос обрывков различных тканей организма, особенно богатых водой, в систему циркуляции крови, прежде всего малого круга кровообращения – экзогенная амниотическая (околоплодными

водами) и эндогенная – опухолевая или адипоцитарная. Эмболия околоплодными водами возникает при попадании околоплодных вод во время родов в поврежденные сосуды матки на участке отделившейся плаценты.

Газовая эмболия является основным патогенетическим звеном состояния декомпрессии, в частности кессонной болезни. На строительстве тоннелей под Гудзоновой рекой в Нью-Йорке смертность у кессонных рабочих достигала 25%.

Тромбоэмболия возникает при обтурации сосуда оторвавшимся тромбом. Причиной неполноценности тромба, отрыва от него частиц и тромбоэмболии являются асептическое или гнойное расплавление его, нарушение ретракции при тромбообразовании, а также свертывания крови.

Источником тромбоэмболических поражений артерий большого круга кровообращения (чаще нарушается проходимость артерий мозга и почек) являются тромбы в левом желудочке.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

Тромбы в правом желудочке вызывают тромбоэмболии в артериях малого круга кровообращения, однако большинство случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) связано с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и вен брюшной полости.

В венах при низком давлении и медленном токе крови образуются *красные тромбы*, которые непрочно прикреплены к сосудистой стенке своим началом – «головой», а их удлиненное тело – «хвост», составляющий большую часть тромба, свободно располагается в просвете сосуда и со всех сторон омывается кровью. Венозные тромбы легко разрушаются и часто служат причиной ТЭЛА.

ТЭЛА и ее ветвей – это представляющее опасность для жизни осложнение чаще тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза. Клинические проявления, течение и ее исход зависят от суммарного снижения перфузии легких, включая предшествующее поражение сосудов малого круга кровообращения и сердечно-сосудистой системы в целом.

Патогенез ТЭЛА:

- артериальная гипотензия большого круга кровообращения и повышение давления в малом круге, что ведет к изменениям вентиляционно-перфузионного соотношения в легких, нарушениям функции внешнего дыхания (увеличению $p\text{CO}_2$ и уменьшению в крови $p\text{O}_2$) и развитию дыхательной гипоксии.

Клинические проявления:

- инспираторная одышка;
- боль (ангинозноподобная, легочно-плевральная, абдоминальная, смешанная);
- синусовая тахикардия;
- бледно-пепельный оттенок кожи в сочетании с цианозом слизистых оболочек и ногтевых лож.

Ситуационные задачи:

1.

Больной А., 16 лет, доставлен в травматологическое отделение по поводу открытого перелома левого бедра в средней трети со смещением отломков. Под эндотрахеальным наркозом произведена операция. В момент репозиции костных отломков внезапно возникла брадикардия, пульс – 40 в минуту, артериальное давление снизилось до 60/30 мм рт. ст. Появилась выраженная гиперемия с цианозом кожных покровов лица, одышка, боль в грудной клетке. Через 10 мин исчез пульс на сонных артериях, расширились зрачки. Констатирована клиническая смерть.

Какая причина вызвала указанные расстройства системной гемодинамики у больного?

2.

Через 15 мин после декомпрессии у водолаза, работавшего на глубине 15 м, появились признаки кессонной болезни: зуд кожи, боли в суставах и мышцах, головокружение, тошнота, общая слабость.

- Какой по происхождению является развившаяся эмболия?
- Из какого газа состоят пузырьки при данной форме эмболии?

3.

В процессе экспериментального моделирования эмболии кролику было введено 5 см^3 воздуха в правую бедренную вену. Эмболия сосудов какого круга кровообращения наступит в данном случае?

4.

Произошла тромбоэмболия легочной артерии. Укажите возможные места локализации тромба, послужившего источником возникновения тромбоэмболии в данном случае.

5.

На вскрытии обнаружена тканевая эмболия средней мозговой артерии. Где может находиться источник возникновения эмболов в данном случае?

Тесты:

1. *Роль тромбоцитов в гемостазе:*

- a) ангиотрофическая
- b) адгезивная
- c) коагуляционная
- d) бактерицидная

2. *Источниками тромбоцитов являются:*

- a) плазмобласты
- b) миелобласты
- c) мегакариобласты
- d) лимфобласты

3. *Инициатором начала свертывания крови является:*

- a) фактор I
- b) фактор X
- c) фактор XII
- d) протромбин

4. *В протромбиназообразовании принимает участие фактор тромбоцитов:*

- a) 3
- b) 4
- c) актомиозин
- d) тромбоксан

5. Индукторами агрегации тромбоцитов являются:

- a) аспирин
- b) АДФ
- c) мочевины
- d) тромбин

6. Антиагрегационное действие на тромбоциты оказывает:

- a) тромбин
- b) АДФ
- c) коллаген
- d) аспирин

7. Внешний путь активации свертывания крови включает активацию фактора:

- a) III
- b) VIII
- c) IX
- d) XII

8. Переход протромбина в тромбин происходит под влиянием фактора:

- a) I
- b) VII
- c) IXa
- d) Xa (в составе протромбиназы)
- e) XIII

9. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз участвует в:

- a) образовании белого тромба
- b) образовании красного тромба
- c) посткоагуляционных изменениях тромба

10. Антикоагулянтами являются:

- a) продукты деградации фибрина и фибриногена
- b) антитромбин III
- c) гепарин
- d) АДФ

11. Продукты деградации фибрина вызывают:

- a) синтез фактора III
- b) разрушение фибрина
- c) активацию фактора XII

12. В ретракции тромба участвуют:

- a) факторы тромбоцитов
- b) кининовая система

13. Тромбинообразованию препятствуют:

- a) ионы кальция
- b) кининоген
- c) фактор Виллебранда
- d) антикоагулянты

14. Участие эндотелия сосудов в гемостазе связано с образованием:

- a) простаглицлина
- b) тромбосана
- c) фактора IX
- d) витамина К

15. Антикоагулянтная активность эндотелия обусловлена синтезом:

- a) простаглицдина I₂
- b) протеина С
- c) оксида азота
- d) ангиотензина II

16. Прокоагулянтная активность эндотелия обусловлена синтезом:

- a) простаглицдина I₂
- b) оксида азота
- c) ангиотензина II
- d) эндотелина

17. Действие антикоагулянтной системы связано с:

- a) угнетением свертывания крови
- b) лизированием тромба

18. Действие плазминовой системы направлено на:

- a) угнетение свертывания крови
- b) лизирование тромба

19. Какой вид тромба образуется в первую фазу тромбообразования?

- a) белый
- b) красный

20. Какой вид тромба образуется во вторую фазу тромбообразования?

- a) белый
- b) красный

21. Назовите отличительные признаки тромба:

- a) имеет белую головку, прикрепленную к стенке сосуда
- b) образуется прижизненно
- c) не имеет головки и не связан со стенкой сосуда
- d) образуется посмертно

22. Назовите отличительные признаки сгустка:

- a) имеет белую головку, прикрепленную к стенке сосуда
- b) образуется прижизненно
- c) не связан со стенкой сосуда
- d) образуется посмертно

23. Основной компонент красного тромба:

- a) фибрин
- b) эритроциты
- c) лейкоциты
- d) альбумины
- e) тромбоциты

24. Основной компонент белого тромба:

- a) фибрин
- b) эритроциты
- c) лейкоциты
- d) альбумины
- e) тромбоциты

25. *Виды эндогенных эмболий:*

- a) тромбоземболия
- b) газовая
- c) воздушная
- d) инородными телами
- e) клеточная

26. *Виды экзогенных эмболий:*

- a) газовая
- b) тромбоземболия
- c) воздушная
- d) инородными телами
- e) бактериями

27. *Где образуются тромбы при эмболии сосудов малого круга кровообращения?*

- a) в венозной системе большого круга кровообращения
- b) в правых отделах сердца
- c) в левых отделах сердца
- d) в артериальной системе большого круга
- e) в системе сосудов воротной вены

28. *Где образуются тромбы при эмболии сосудов большого круга кровообращения?*

- a) в венозной системе большого круга кровообращения
- b) в правых отделах сердца
- c) в левых отделах сердца
- d) в артериальной системе большого круга
- e) в системе сосудов воротной вены

Ответы:

1abc, 2c, 3c, 4a, 5bd, 6d, 7a, 8d, 9ac, 10abc, 11b, 12a, 13d, 14ab, 15abc, 16cd, 17a, 18b, 19a, 20b, 21ab, 22cd, 23a, 24e, 25abe, 26cde, 27ab, 28cd.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ГЕМОСТАЗИОПАТИИ

Цель занятия: изучить ведущие причины и механизмы развития геморрагических гемостазиопатий и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).

Задачи занятия:

Студент должен:

II. Знать:

- классификацию и этиопатогенез геморрагических гемостазиопатий и ДВС-синдрома.

II. Приобрести навыки:

- диагностики геморрагических гемостазиопатий и ДВС-синдрома.

III. Уметь:

- объяснять клиническую симптоматику и изменения лабораторных показателей геморрагических гемостазиопатиях и ДВС-синдроме.
- давать заключение по коагулограммам при геморрагических гемостазиопатиях и ДВС-синдроме.

IV. Ознакомиться с:

- с основными диагностическими тестами, характеризующими изменения сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при геморрагических гемостазиопатиях и ДВС-синдроме.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Геморрагические гемостазиопатии, классификация. Виды кровоточивости.

2. Характеристика вазопатий: причины и механизмы развития, клинические проявления цинги, болезни Шенлейна-Геноха, болезни Рандю-Ослера.

3. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Характеристика, причины возникновения. Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Болезнь Виллебранда.

4. Коагулопатии. Классификация. Нарушения первой фазы свертывания крови. Гемофилии. Характеристика. Патогенез кровоточивости при гемофилиях, принципы терапии.

5. Нарушения II и III фаз свертывания крови. Геморрагическая болезнь новорожденных. Этиология и патогенез.

6. Тромбогеморрагические гемостазиопатии. ДВС-синдром, причины и механизмы развития. Стадии, принципы лечения.

7. Диагностика нарушений в системе гемостаза. Методы изучения сосудистого, клеточного и коагуляционного звеньев гемостаза при геморрагических гемостазиопатиях и ДВС-синдроме. Показатели коагулограммы.

Геморрагические гемостазиопатии – нарушения гемостаза, проявляющиеся посттравматическими или спонтанными кровотечениями вследствие наследственного, врожденного или приобретенного дефекта сосудистого, тромбоцитарного либо коагуляционного компонентов системы гемостаза.

Геморрагические гемостазиопатии опасны и могут представлять угрозу для жизни вследствие:

1. снижения ОЦК.
2. развития анемии.
3. сдавления внутренних органов излившейся кровью с возможностью инфицирования. Особенно опасно развитие кровоизлияний в мозг.

Классификация

Геморрагические гемостазиопатии могут быть связаны с:

- 1 – повреждением сосудистой стенки (вазопатии);
- 2 – уменьшением количества тромбоцитов (тромбоцитопении) или с нарушением их функционального состояния (тромбоцитопатии);

3 – недостаточностью свертываемости крови (коагулопатии);

4 – смешанные, обусловленные действием нескольких механизмов.

Виды кровоточивости

З.С.Баркаган (1988) различает 5 типов кровоточивости:

Гематомный тип. *Гематома* – большое скопление крови в тканях, мышцах и суставах (*гемартроз*) вследствие наследственного или приобретенного дефицита факторов свертывания крови. Характерен для гемофилии А и В, редко бывает при патологии сосудов и тромбоцитов.

Гематурия – наличие крови в моче, которое наблюдается при гемофилии, болезни Виллебранда, тяжелом дефиците витамина К.

Носовые кровотечения обычно вызваны незначительной травмой кровеносных сосудов или с нарушением функции тромбоцитов.

Петехиально-пятнистый (синячковый).

Петехии – красные пятна размером с булавочную головку, рассеянные по коже и слизистым оболочкам. Образованы эритроцитами вследствие их диапедеза при повышенной проницаемости сосудистой стенки.

Пурпура – пятнистость пурпурного цвета, возникающая вследствие слияния петехий.

Экхимозы («кровоподтек») – большой многоцветный плоский участок кожи с внутри- или подкожным кровоизлиянием вследствие травмы сосудистой стенки или патологии тромбоцитов. Характерен для тромбоцитопении и тромбоцитопатии, проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки величиной от петехий до обширных экхимозов. Располагаются чаще всего на животе, боковых поверхностях туловища, голених, могут появляться на лице, конъюнктиве. Характерно «цветение синяков».

Васкулитно-пурпурный тип – появление кожной геморрагической сыпи в местах сдавления кожи поясом, носками. При де-

фиците витамина С петехии возникают в области волосяных фолликулов, наиболее выражены в области бедер и ягодиц («места сидения»). Нередко элементы сыпи имеют эритематозный ободок («воспалительная основа» сыпи).

Смешанный синячково-гематомный тип – сочетание петехиально-пятнистого и гематомного типов геморрагий. В отличие от гематомного типа, кровоизлияния в сустав нехарактерны.

Ангиоматозный тип кровоточивости – наблюдается при телеангиэктазиях и ангиомах.

Телеангиэктазии и ангиомы – появление красных пятен или бляшек диаметром 1-7 мм, исчезающих при надавливании, вследствие патологического расширения сосудов.

ВАЗОПАТИИ

Вазопатии – геморрагический синдром, обусловленный патологией сосудистой стенки.

Характеризуется незначительными кровотечениями в виде петехий, пурпур, экхимозов. Иногда развиваются массивные кровоизлияния в мышцы, полости суставов, либо спонтанные и длительные носовые, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, а также гематурия. Выделяют врожденные и приобретенные вазопатии.

К врожденным вазопатиям относится наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера), при которой стенки сосудов состоят из эндотелия, окруженного рыхлой соединительной тканью (мышечная и эластические оболочки в сосудах отсутствуют).

Основным проявлением заболевания является возникновение множественных *телеангиэктазий* кожи лица (крылья носа, ушные мочки, в области ногтевого ложа и слизистых оболочек носа и полости рта, губ, языка). Телеангиэктазии могут располагаться также в области ЖКТ и тканях головного мозга, что приводит к массивным желудочно-кишечным кровотечениям, кровоизлияниям в мозг. У 90% больных наблюдаются часто повторяющиеся носовые кровотечения. При исследовании системы ге-

мостаза у большинства больных показатели коагулограммы нормальные.

В настоящее время установлен генетический дефект при этом заболевании. Обнаружен ген болезни Рандю-Ослера в области 9-й хромосомы. Этот ген идентифицирован как ген эндоглина – мембранного гликопротеина, который служит связывающим белком для трансформирующего фактора роста.

К наследственным заболеваниям, обусловленным структурной неполноценностью сосудистой стенки, относится синдром Луи-Барра, характеризующийся наличием телеангиэктазий, мозжечковыми расстройствами и иммунодефицитом. В раннем детском возрасте наступает смерть больных от кровоизлияний в мозг и тяжелых инфекционно-воспалительных процессов.

Цинга

Относится к приобретенным вазопатиям. Причиной цинги является недостаток витаминов С и Р, приводящий к повышению проницаемости сосудов.

Основным патогенетическим фактором возникновения цинги является нарушение окислительно-восстановительных процессов в пентозном цикле, в котором аскорбиновая кислота служит переносчиком водорода. Это приводит к нарушению синтеза коллагена, снижению эластичности сосудистых стенок и повышению их проницаемости.

Геморрагический синдром при цинге проявляется поражением десен, геморрагической сыпью (петехии), поражением локомоторного аппарата вследствие кровоизлияний в мышцы, связки. В тяжелых случаях возможны кровоизлияния во внутренние органы (легкие, плевру, кишечник, почки).

Кроме того, цинга характеризуется:

- торможением синтеза белков и усилением их распада, дистрофическими изменениями в тканях и сердечной слабостью;
- уменьшением выработки антител, что ведет к иммунодефициту;
- гипофункцией надпочечников и снижением адаптационной способности организма;
- снижением утилизации глюкозы вследствие уменьшения активности гексокиназ, обеспечивающих ее фосфорилирование.

Общими проявлениями заболевания являются: утомляемость, вялость, одышка, сердечная слабость, пониженная устойчивость к различным заболеваниям. У 75% больных развивается анемия.

Среди вазопатий выделяют васкулиты, характеризующиеся воспалением и некрозом сосудистой стенки, ишемическими поражениями органов и тканей. Среди васкулитов сосудов мелкого калибра различают геморрагический васкулит и эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха

Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха – системный некротизирующий васкулит. Характеризуется развитием симметричной пурпуры на наружной поверхности нижних конечностей и стоп, на ягодицах, на наружной поверхности плеч, сопровождается артритом, болями в животе, кишечными кровотечениями и гломерулонефритом.

Причинами геморрагического васкулита являются микроорганизмы (стрептококк, микопlasма, иерсинии, легионеллы, вирусы), некоторые лекарственные препараты (пенициллин, эритромицин, сульфаниламидные препараты и др.), вакцины и сыворотки, укусы насекомых, прием определенных продуктов (яиц, молочных продуктов, рыбы, шоколада).

В основе патогенеза заболевания лежит иммунокомплексное некротизирующее воспаление сосудов микроциркуляторного русла, характеризующееся повышением проницаемости стенки сосудов. Возникает вследствие, чрезмерного образования иммунных комплексов из-за постоянного поступления в кровь антигенов экзогенного или эндогенного происхождения, нарушения механизма их удаления из-за малых размеров, вследствие чего они в недостаточной мере подвергаются фагоцитозу и элиминации, долго циркулируют в крови и оседают в сосудах различных органов.

Выделяют следующие клинические формы геморрагического васкулита:

- простая (кожная), в том числе некротическая;
- суставная;

- абдоминальная;
- почечная;
- форма с криоглобулинемией, синдромом Рейно;
- смешанные формы.

Различают острое течение (до 2-х мес.), затяжное (до 6 мес.), хроническое (рецидивирующее), а также молниеносное течение заболевания, протекающее по типу септического процесса с припухлостью суставов и абдоминальным синдромом.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит характеризуется поражением мелких сосудов вследствие отложения в них криоглобулинемических иммунных комплексов и образованием геморрагической пурпуры. Криоглобулины – это сывороточные иммуноглобулины, обладающие способностью образовывать преципитаты при температуре ниже 37⁰С. Основные проявления заболевания проявляются впервые или рецидивируют после охлаждения.

Разновидностью вазопатий является **механическая пурпура**, возникающая вследствие чрезмерного давления на кожу (тупая травма), что приводит к нарушению целостности сосуда и выходу эритроцитов из сосуда во внесосудистое пространство и характеризующаяся появлением на коже точечных петехий или более обширной геморрагической сыпи.

К геморрагическим диатезам сосудистого генеза относят также врожденные и приобретенные заболевания соединительной ткани. Примером таких болезней являются **синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана**.

Генетической основой синдрома Элерса-Данлоса является мутация генов, кодирующих различные субъединицы коллагена, в результате нарушается синтез, структура, посттрансляционная модификация или стабильность коллагена.

Синдром Марфана характеризуется поражением соединительной ткани, проявляющимся аномалиями скелета, глаз и сердечно-сосудистой системы. Генетическая основа синдрома – мутации гена, кодирующего фибриллин-1, который представляет собой гликопротеин, входящий в состав микрофибрилл соединительной ткани.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

К этой группе геморрагических диатезов относятся тромбоцитопении различного генеза (снижение количества тромбоцитов в периферической крови) и тромбоцитопатии (нарушение функционального состояния тромбоцитов).

Тромбоцитопении

Тромбоцитопенией является уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови менее $140 \times 10^9/\text{л}$. Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови составляет $150-400 \times 10^9/\text{л}$.

При количестве тромбоцитов в крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$ усиливаются кровотечения при травмах. Однако самопроизвольные кровотечения возникают при снижении количества тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и включают внутрикожные кровоизлияния, кровоточивость десен, меноррагию, петехии. Более тяжелый тромбоцитарный дефицит проявляется носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими пузырьками на слизистых (влажная пурпура), а также резко увеличивается риск массивных спонтанных кровотечений.

Выделяют следующие механизмы развития тромбоцитопений:

- недостаточная продукция тромбоцитов в костном мозге;
- повышенной потребление тромбоцитов;
- повышенное разрушение (секвестрация) тромбоцитов;
- нарушение распределения пулов тромбоцитов.

Недостаточная продукция тромбоцитов костным мозгом часто сопровождается снижением образования эритроцитов, лейкоцитов и может быть обусловлена: угнетением стволовой кроветворной клетки при лейкозах, при действии ионизирующей радиации, алкогольной интоксикации, введении цитостатиков, при аплазии костного мозга, дефиците тромбопоэтина, вирусной инфекции, дефиците витаминов B_{12} и фолиевой кислоты и др.; или

нарушением отшнуровки тромбоцитов от мегакариоцитов под влиянием лекарственных препаратов (левомицетин, антитиреоидные препараты, эстрогены).

Причинами тромбоцитопений может быть лейкоз, лимфогранулематоз, злокачественные миелопролиферативные заболевания, врожденные или приобретенные формы апластических анемий, проведения химиотерапии у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Повышенное потребление кровяных пластинок отмечается у детей в период разгара инфекционных заболеваний вирусной, бактериальной природы, осложнившихся септическим шоком, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови.

Повышенное разрушение тромбоцитов является самой частой причиной тромбоцитопении и чаще обусловлено влиянием иммунных механизмов (образование антитромбоцитарных антител). Иммунное разрушение тромбоцитов наблюдается при образовании антител к гликопротеинам мембраны при опухолях, лейкозах, системных аутоиммунных заболеваниях, при приеме некоторых лекарственных препаратов. Тромбоциты, к которым присоединились антитромбоцитарные антитела, распознаются макрофагами селезенки и фагоцитируются.

Иммунное разрушение и активация тромбоцитов лежит в основе **синдрома – гепарининдуцированная тромбоцитопения и тромбоз**, возникающее под влиянием гепаринотерапии у 1-5% пациентов. Гепарин обладает способностью к связыванию тромбоцитарного фактора – ТФ4, депонирующегося в альфа-гранулах тромбоцитов и высвобождающегося при их активации. Комбинация гепарина и ТФ4 является антигенным стимулом для образования IgG, которые встречаются у 5% пациентов леченных гепарином и приводят к тромбоцитопении через 4 суток после начала гепаринотерапии. Связывание образующегося комплекса IgG-гепарин-ТФ4 приводит к разрушению тромбоцитов в селезенке или к их активации и потреблению в процессе агрегации. Несмотря на наличие у гепарина антикоагулянтных свойств, он может провоцировать тромбообразование. Последнее является следствием взаимодействия выше описанного комплекса с эндотелиальными клетками, что приводит их к повреждению, высвобождению тканевого тромбопластина и инициированию коагуля-

ционного каскада. Такие тромбы содержат большее, чем обычно количество тромбоцитов и образуются преимущественно в артериях.

Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Это хроническое волнообразно протекающее заболевание, представляющее собой первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза. Впервые болезнь описана немецким врачом П. Верльгофом в 1735 году. Встречается чаще всего в молодом возрасте и преимущественно у женщин.

Основным патогенетическим фактором является образование антитромбоцитарных антител или иммунных комплексов, которые взаимодействуют с мегакариоцитами, в результате чего нарушается процесс отшнуровки тромбоцитов. Другой механизм развития заболевания обусловлен образованием антител, направленных против мембранных тромбоцитарных гликопротеинов Пб/Ша и Ib/IX. Продолжительность жизни тромбоцитов сокращается до нескольких часов вместо 7-10 дней.

Может встречаться в виде острого спонтанного состояния, при кори у детей и в виде хронического, индуцированного лекарственными препаратами (хинин, гепарин, сульфаниламиды), при хронических лимфолейкозах, лимфомах у взрослых. В случае наличия антитромбоцитарных антител IgG у беременной женщины при резус-конфликте возможно развитие тромбоцитопении у новорожденных.

Основные клинические симптомы заболевания – кровоизлияния в кожу и кровотечения из слизистых оболочек, возникающие спонтанно и при незначительных травмах. Характерны петехии, пурпура, локализованные на нижних конечностях (лодыжках, стопах), что указывает на важность в их возникновении гидростатического давления. Отмечаются носовые кровотечения, кровоизлияния в слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполового тракта, в зоны головного и спинного мозга, меноррагии. Острые формы часто преходящи и не нуждаются в лечении. Для хронических форм применяется иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, иногда спленэктомия), эффек-

тивность которых указывает на иммунный генез данного заболевания. Главная опасность заболевания заключается в фатальных церебральных кровотечениях.

Уменьшение продолжительности жизни тромбоцитов также может быть вызвано неиммунным разрушением тромбоцитов. При ДВС-синдроме наблюдается повышенное потребление тромбоцитов, а также их механическое разрушение из-за уменьшения внутреннего диаметра микрососудов, вызванного образованием в них микротромбов и отложением фибрина.

Также тромбоциты могут легко повреждаться при взаимодействии с патологически измененным эндотелием сосудов (митральный и аортальный стенозы, искусственные клапаны сердца, сосудистые протезы, катетеры, резко выраженный атеросклероз, метастазы рака), при ожоговой болезни, гипотермии, постдекомпрессионной болезни, тяжелом кровотечении, при массивных трансфузиях, тромботической тромбоцитопении/гемолитическом уремическом синдроме, диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, под влиянием лекарственных веществ.

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным потреблением тромбоцитов

Тромботический тромбоцитопенический синдром/ гемолитический уремический синдром (ТТП/ГУС)

Возникает при массивном потреблении тромбоцитов при тромбообразовании в микрососудистом русле, при гемолизе эритроцитов, вызванном диффузным повреждением эндотелия под действием различных этиологических факторов.

Специфическим проявлением ТТП/ГУС являются тромбоцитарно-гиалиновые тромбы, заполняющие просвет артериол и капилляров. В почках обнаруживаются тромбоцитарные и фибриновые тромбы, которые могут приводить к окклюзии просвета гломерулярных капилляров. Характерным является повреждение почечного фильтра и возможно развитие почечной недостаточности. Также может наблюдаться повреждение других органов,

центральной нервной системы. У детей ГУС может носить эпидемиологический характер, что подтверждается инфекционным происхождением (обнаруживаются токсины, продуцируемые *E. coli*).

Тромбоцитопении, обусловленные нарушением распределения пулов тромбоцитов

В норме примерно 70% всего количества тромбоцитов циркулирует в периферической крови, остальные 30% – секвестрируются в селезенке. При спленомегалии значительно увеличивается секвестрация тромбоцитов в селезенке (увеличивается селезеночный пул) и уменьшается пул циркулирующих тромбоцитов (тромбоцитопения). Наиболее часто это отмечается при циррозе печени с портальной гипертензией, саркоидозе, лейкозах, лимфомах, болезни накопления липидов (болезнь Гоше). В наиболее выраженных случаях в селезенке может секвестрироваться до 80-90% циркулирующих тромбоцитов. Один из возможных механизмов тромбоцитопении – очень медленное прохождение крови через сосудистую систему селезенки и задержка тромбоцитов в ее ретикулоэндотелиальной системе. Возможно также ускоренное разрушение тромбоцитов при патологии селезенки.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии – группа геморрагических диатезов, обусловленных нарушением функционального состояния тромбоцитов наследственного или приобретенного генеза, в результате которых возникает кровоточивость, несмотря на нормальное содержание тромбоцитов в периферической крови.

Наследственные расстройства функций тромбоцитов могут наблюдаться вследствие нарушения:

- структуры гликопротеинов мембраны тромбоцитов;
- структуры гранул и реакции высвобождения содержимого гранул тромбоцитов;
- коагуляционной активности тромбоцитов;
- других генетических аномалий.

Тромбоцитопатии развиваются при приеме лекарственных препаратов (аспирин, высокие дозы пенициллина, дипиридамола), при обменных нарушениях (недостаточность печени), при почечной недостаточности, у больных с миелопролиферативными заболеваниями (эритремии, эссенциальной тромбоцитемии), болезнями плазматических клеток (IgA-миеломой и макроглобулинемией Вальденстрема), при экстракорпоральном кровообращении.

Аспирин блокирует фермент циклооксигеназу, необходимый для образования проаггрегантного тромбоксана. Возникают средней выраженности кровоподтеки в кожу, кровотечения после операций. Желудочные кровотечения из слизистой оболочки угрожают жизни. При уремии, печеночной недостаточности нарушается взаимодействие тромбоцитов с субэндотелием и кровотечение может быть более тяжелым. При миелопролиферативных заболеваниях, при миеломе тромбоциты покрыты иммуноглобулинами, которые блокируют поверхностные рецепторы, что препятствует их агрегации.

К первичным (наследственным) тромбоцитопатиям относятся угрожающие жизни геморрагические состояния (тромбастения Гланцмана, болезнь Виллебранда, синдром Бернарда-Сулье), являются чрезвычайно редкими заболеваниями.

Дефект адгезии тромбоцитов – синдром Бернара-Сулье – нарушение преимущественно адгезивной функции тромбоцитов, обусловленное наследственным дефицитом гликопротеинового комплекса Ib-IX тромбоцитарной мембраны. Этот комплекс является рецептором для фактора Виллебранда, связывающегося с коллагеном.

Дефект агрегации тромбоцитов – тромбастения Гланцманна – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением агрегации тромбоцитов и пожизненной склонностью к кровотечениям, обусловленное количественным и качественным дефектом мембранного тромбоцитарного гликопротеинового комплекса GP IIb/IIIa. Этот гликопротеиновый комплекс является рецептором для фибриногена. Данная аномалия приводит к нарушению образования тромбоцитарного тромба, снижению адгезии тромбоцитов к субэндотелию, снижению доступности 3 фактора тромбоцитов.

Болезнь Виллебранда – вид гемостазиопатий, обусловленных нарушением синтеза или качественными аномалиями фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда вырабатывается эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, выполняет две функции: 1) связывает в крови фактор VIII; 2) обеспечивает адгезию тромбоцитов к коллагену, так как связывается с гликопротеинами IIb/IX и IIb/IIIa.

Болезнь Виллебранда развивается вследствие сложного гемостатического дефекта: нарушение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Клинически болезнь обычно проявляется кровоточивостью слизистых оболочек, характерны носовые кровотечения, экхимозы, меноррагии, послеродовые кровотечения, чрезмерные кровотечения после незначительной травмы или хирургического вмешательства – тонзилэктомия, удаление зуба.



Рис. 81. Молекулярная биология фактора Виллебранда
(Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2002)

Нарушение секреции внутритромбоцитарных субстанций – может быть обусловлено дефектом или дефицитом α -, плотных гранул или патологией передачи рецепторно-медиаторных сигналов:

- патология α -гранул – синдром серых тромбоцитов, снижение количества β -тромбоглобулина, фибриногена, фибронектина, фактора Виллебранда и др., что имеет

значение в изменении плотной тубулярной системы и нарушении агрегации тромбоцитов;

- патология плотных гранул – дефицит плотных телец, болезнь пула накопления, в тромбоцитах снижено содержание серотонина, кальция и пирофосфата. Характерно отсутствие второй волны агрегации агрегатограммы;
- патология передачи рецепторно-медиаторных сигналов отмечается при синдроме Чедиака-Хигаси, синдроме Вискотта-Олдрича, нарушении высвобождения арахидоновой кислоты, дефиците циклооксигеназы, дефиците тромбоксансинтетазы, нарушении мобилизации кальция и др.

Качественные аномалии тромбоцитов отмечены у детей после приема салицилатов, стероидных противовоспалительных препаратов (гидрокортизона), сульфаниламидных препаратов, барбитуратов, антигистаминных препаратов, транквилизаторов, местных анестетиков, отдельных антибиотиков, диуретиков (фуросемида и гипотиазида), ингибиторов фосфодиэстеразы.

Лечебная тактика при тромбоцитопении

1. Использование местнодействующих гемостатических средств (см. «Лечебные мероприятия при геморрагических гемостазиопатиях»).

2. При угрожающих жизни кровотечениях:

- тромбоцитарная масса или концентрат тромбоцитов одноклассный, подобранный по HLA-системе (Human Leucocytes Antigens) – 1-2 дозы в/в,
- эритроцитарная масса или отмытые эритроциты 8-10 мл/кг/сут. в/в.

3. После исключения острого лейкоза:

- преднизолон 1-2 мг/кг/сут. внутрь, или
- высокодозированный метилпреднизолон 8-12 мг/кг/сут. в/в или внутрь 3 дня, или
- иммуноглобулин G (сандоглобулин, гаммавинил, пентоглобин) 0,4 г/кг/сут. в/в капельно медленно (на введение возможен анафилактический шок!), при необходимости через 3 дня повторить.

4. Плазмоферез.

Примечание: противопоказаны – нестероидные противовоспалительные средства, кофеин, барбитураты, карбенициллин.

Лечебная тактика при тромбоцитопатии

1. Использование местнодействующих гемостатических средств.

2. При угрожающих жизни кровотечениях:

- тромбоцитарная масса или концентрат тромбоцитов одногруппные, подобранные по HLA-системе – 1-2 дозы в/в,
- эритроцитарная масса или отмытые эритроциты 8-10 мл/кг/сут. в/в.

3. Средства, улучшающие функцию сосудистой стенки и тромбоцитов:

- дицинон 12,5% – 1 мг/кг/сут. в/в или в/м,
- АТФ 1% – 0,5-1,0 мл в день в/м,
- хлорфиллин натрия внутрь по 0,5 мкг/кг/сут.

4. Ингибиторы фибринолиза:

- ε-аминокапроновая кислота 5% раствор,
- в/в 50 -100 мл, или 1 мл/кг через 4-6 часов, или 5-6 мл/кг/сут.,
- внутрь 10-30 мл (разовая доза – 0,05-0,1 г/кг) – 3-4 раза в день, или 5-6 мл/кг/сут.

Коагулопатии

Нарушение коагуляционного гемостаза, приводящее к развитию кровоточивости, может быть вызвано приобретенным, наследственным уменьшением или нарушением синтеза плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови.

Наследственные коагулопатии проявляются геморрагическим синдромом различной степени выраженности в зависимости от степени дефицита того или другого фактора свертывания. Однако клиническая симптоматика геморрагического синдрома довольно однотипна.

Приобретенные коагулопатии. Основные этиологические группы приобретенных нарушений коагуляции:

1. дефицит витамина К;
2. заболевания печени;
3. ускоренное разрушение факторов свертывания:
 - диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
 - фибринолиз (заболевания печени, применение тромболитических средств, опухоли, после хирургического вмешательства);
4. влияние ингибиторов свертывания:
 - специфические ингибиторы (антитела);
 - антифосфолипидные антитела;
 - ингибиторы свертывания смешанного действия (антитромбины, парапротеины);
5. влияние факторов смешанного действия:
 - массивные трансфузии;
 - использование искусственного кровообращения;
 - лекарственные средства (антибиотики, противоопухолевые средства).

Коагулопатии, обусловленные нарушением первой фазы свертывания крови

К коагулопатиям, обусловленным нарушением первой фазы свертывания крови (протромбиназообразование) относятся:

- гемофилия А (дефицит фактора VIII),
- гемофилия В (дефицит фактора IX),
- гемофилия С (дефицит фактора XI),
- смешанные формы гемофилии,
- болезнь Хагемана (дефицит фактора XII),
- дефицит факторов Флетчера и Фитцджеральда.

Гемофилии

Гемофилия А – наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез преимущественно у лиц мужского пола. Причиной является нарушение образования антигемофильного глобулина А, либо образование аномального глобулина. В связи с тем, что ген, ответственный за синтез антигемофильного глобулина А является рецессивным, женщины-носительницы этого гена не страдают кровоточивостью, либо кровоточивость отмечается в мягкой форме. Болезнь проявляется у женщин только в гомозиготном состоянии.

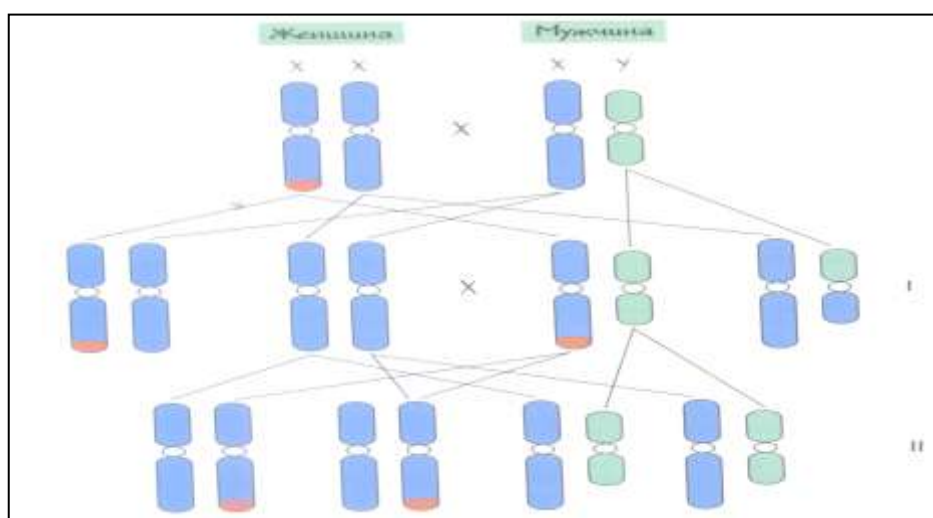


Рис. 82. Наследование гемофилии

Женщина-носитель мутации рождает здорового мальчика, у которого 50% дочерей будут носителями, а 50% сыновей будут больны гемофилией (поколение I). Страдающий гемофилией мужчина, вступив в брак со здоровой женщиной, даст в потомстве 100% дочерей-носителей мутации и только здоровых сыновей (поколение II).

Гемофилия распознается в возрасте 9-22 месяца. У новорожденных с гемофилией почти никогда не бывает кровотечений из пуповины, мелены (кровь в кале), кефалогематом (кровоизлияния в области черепа) или внутримозговых кровоизлияний. Кровотечения начинают появляться, когда дети начинают вставать, ходить, при этом нередко падать. Более легкие формы заболевания могут проявиться у мальчиков лишь в подростковом возрасте.

Характерным проявлением гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы верхних и нижних конечностей, развитие воспалительного процесса в синовиальной оболочке, ведущие к дегенерации внутрисуставного хряща, контрактуры, фиброзу суставной капсулы. Рассасывание гемартроза происходит медленно, а повторяющиеся кровоизлияния приводят к выраженной массивной гипертрофии, эрозии суставного хряща и около суставной кости и возникновению тяжелого остеоартрита.

Выраженность кровоизлияний значительно превосходит степень нанесенной травмы, излившаяся кровь долго остается жидкой, широко проникая в ткани и вдоль фасций. Гематомы могут быть подкожными, межмышечными, субфасциальными и забрюшинными. Они могут вызывать сдавление близлежащих мышц, кровеносных сосудов, нервных стволов, что может привести к ишемии, параличу, контрактурам, часто сопровождаются высокой температурой тела, ознобом, тяжелой анемией, падением артериального давления, лейкоцитозом, повышением СОЭ. Гематома может инфицироваться, нагнаиваться и приводить к развитию тяжелого сепсиса. Особенно опасны гематомы в области мягких тканей подчелюстной области, шеи, зева, глотки, средостения, так как могут способствовать сдавлению дыхательных путей. Пурпура не характерна. В тяжелых случаях кровь не свертывается и кровотечения из ран могут продолжаться дни либо недели.

Важнейшим клиническим проявлением гемофилии являются почечные кровотечения (14-30% больных), длительные кровотечения после травм и операций. До внедрения во врачебную практику современных методов терапии внутричерепные кровотечения составляли основную причину смерти больных гемофилией. Современные методы лечения сделали минимальной вероятность гибели больных от кровотечений. Однако в настоящее время сохраняется опасность парентеральной передачи (главным образом, трансфузионным путем при внутривенном переливании препаратов, содержащих фактор VIII) вирусов гепатита В, С, D, G и вируса иммунодефицита человека.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) обусловлена дефицитом антигемофильного глобулина В – фактора IX. Как и гемофилия А наследуется по рецессивному типу, сцеплено с полом (патологи-

ческий ген локализован на X-хромосоме). Клиническая симптоматика гемофилии В идентична клиническим проявлениям гемофилии А, однако гемартрозы и гематомы наблюдаются несколько реже. Болезнь развивается в 10% всех случаев гемофилии.

Гемофилия С (болезнь Розенталя) развивается при дефиците фактора XI – плазменного предшественника тромбопластина. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген, контролирующий синтез фактора XI, располагается в области 4-й хромосомы, поэтому заболевание встречается как у мужчин, так и у женщин. Характеризуется спонтанной кровоточивостью (носовые кровотечения, кожные геморрагии) и обильными и длительными кровотечениями при травмах и хирургических вмешательствах, иногда возможно развитие тяжелых гематом и гемартрозов.

Общие принципы терапии

Общие принципы лечения сводятся к возмещению недостатка фактора лиофилизированными концентратами Ф VIII, IX, XI или введению десмопрессина – синтетический аналог антидиуретического гормона, вызывает повышенное высвобождение фактора Виллебранда, усиливает активность VIII фактора, применяется интраназально. Иногда необходимо прямое переливание крови.

При **гемофилии А** используют:

- препараты, содержащие очищенный концентрированный фактор VIII (Rofilat, Factorate, Koate, Hemofile). 1 Ед/кг в/в повышает уровень антигемофильного глобулина на 1,5-2,0 % (в 1 амп. – 250, 500 или 1000 Ед VIII фактора);
- криопреципитат – концентрат антигемофильного глобулина А + фибриноген (из расчета 1 доза на 10 кг);
- криоглобулин;
- антигемофильная плазма;
- свежезамороженная плазма;
- ε-аминокапроновая кислота и ее более активный аналог – транексамовая кислота используются как добавочное средство в лечении гемофилии, при постхирургических кровотечениях, при гиперфибринолизе.

При гемофилии В используют:

- препараты, содержащие очищенный, концентрированный IX фактор (Prophilnin, Prothar, Alphanin) – 1 амп. (250, 500, 1000 Ед);
- PPSB (содержит факторы II, VII, X, IX);
- Альгостат (факторы I, V, VII, VIII, IX);
- свежезамороженная, или нативная, или сухая одногруппная плазма;
- свежеситратная донорская кровь.

Антигемофильный глобулин В более стоек, поэтому для лечения гемофилии В возможно переливание свежеситратной крови или антигемофильной сухой плазмы. Перед экстракцией зуба необходимо профилактическое введение ϵ -аминокапроновой кислоты. В настоящее время исследуется новый терапевтический подход к лечению гемофилий – генная терапия.

Коагулопатии, обусловленные нарушением второй фазы свертывания крови

Главной причиной нарушения этой фазы являются *гипопротромбинемия (дефицит фактора II)*.

Основными причинами являются поражение печени и К-гиповитаминоз.

Витамин К поступает в организм с пищей – цветная, брюссельская капуста, шпинат, салат, кабачки, а также некоторое количество синтезируется микроорганизмами в кишечнике. Потребность взрослого человека в витамине К составляет 70-140 мкг/сут.

Витамин К необходим для синтеза в гепатоцитах факторов: II, VII, IX, X, а также первичных антикоагулянтов – протеинов С и S.

Витамин К необходим для γ -карбоксилирования глутаминовой кислоты, что ведет к превращению протромбина и других факторов свертывания в активную форму.

При гиповитаминозе К снижается активность фактора VII ($T_{1/2}$ – 6 часов), затем падает активность фактора IX ($T_{1/2}$ – 36 часов), уровень протромбина снижается еще позже ($T_{1/2}$ – 3-4 дня).

Наиболее тяжелая кровоточивость (гематомного типа) наблюдается при дефиците фактора IX. Кровотечения чаще проявляются в виде экхимозов, гематом, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии.

Менее выраженные геморрагии отмечаются при дефиците фактора VII, а при дефиците факторов X и II они выражены слабо и имеют преимущественно синячковый тип.

Причины дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания:

- геморрагическая болезнь новорожденных;
- обструкция желчевыводящих путей (камень, стриктуры, фистулы);
- нарушения всасывания витамина К (целиакия, стеаторея, язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- недостаточное поступление с пищей витамина К;
- прием лекарственных средств (кумарины, сульфаниламиды, антибиотики широкого спектра действия и др.);

К коагулопатиям, связанным с дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания, относится **геморрагическая болезнь новорожденных**. В норме у новорожденных имеется незначительный дефицит витамин К-зависимых свертывающих факторов (в первые 2-5 дней жизни), который в трехмесячном возрасте устраняется.

Причинами геморрагической болезни новорожденных являются:

- недоношенность (функциональная незрелость печени плода и недостаточный синтез факторов свертывания);
- задержка заселения бактериальной флоры в кишечник и недостаточный синтез ею витамина К;
- недостаточное количество витамина К в грудном молоке;
- прием во время беременности антикоагулянтов, противосудорожных средств, барбитуратов, аспирина.

Геморрагическая болезнь новорожденных проявляется тяжелым геморрагическим синдромом: желудочно-кишечные кровотечения (кровавая рвота, мелена), гематурия, кровотечение из культи пуповины, множественные кровотечения в кожу и подкожную клетчатку, кефалогематомы, кровоизлияния во внутрен-

ние органы, головной мозг, надпочечники с клинической картиной острой надпочечниковой недостаточности и часто заканчивается летально.

Коагулопатии, обусловленные нарушением третьей и четвертой фаз свертывания крови

Среди причин коагулопатий, обусловленных нарушением третьей фазы свертывания крови, может быть наследственная или приобретенная гипофибриногенемия (в норме количество фибриногена 2-4 г/л), дефицит фактора XIII (фибринстабилизирующего), а также недостатка белка ретрактозима в тромбоцитах, необходимого для стабилизации фибрина и ретракции тромба. Дефицит фибриногена может развиваться при тяжелых поражениях печени (острый гепатит, цирроз, механическая желтуха), системной красной волчанке. Могут возникать угрожающие жизни кровотечения, особенно из вен пищевода.

Частым нарушением четвертой фазы свертывания крови является усиление фибринолиза при травме (операции) легких, матки, поджелудочной железы, ожоге, шоке. Это обусловлено повышенным поступлением в кровь активаторов плазминогена – тканевых, микробных фибринокиназ, лейко- и эритроцитарных активаторов, компонентов калликреин-кининовой системы и системы комплемента.

Причинами геморрагических гемостазиопатий может быть дефицит антикоагулянтов. Кроме вышеотмеченной коагулопатии, вызванной применением непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) коагулопатии могут развиваться под влиянием антител к прокоагулянтам. Последнее может отмечаться при введении антикоагулянтов в качестве терапевтических средств в виде их концентратов, при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Данные состояния лечат применением глюкокортикоидов и иммуносупрессивных средств.

Лечебные мероприятия при геморрагических гемостазиопатиях

При геморрагическом синдроме **лечебные мероприятия включают:**

- **остановку кровотечения:**

- давящая повязка на рану; жгут, наложенный проксимальней травмы;
- холод на пораженные области тела.

- **повышение свертываемости крови:**

➤ использование местнодействующих гемостатических средств:

- тромбин,
- гемостатическая губка,
- вискоза (основа – тромбопластин),
- фибриновая пленка,
- хлорид кальция,
- аминокaproновая кислота и др.

➤ гемостатические препараты общего действия:

- аминокaproновая кислота (блокирует действие активаторов плазминогена, ингибирует плазмин и частично кинины);
- викасол;
- хлорид кальция, рутин, витамины С, Р и др.

- **устранение тромбоцитопении и тромбоцитопатии:**

- тромбоцитарная масса, одноклассовая, подобранная по HLA системе;
- плазмоферез;
- преднизолон.

- **укрепление сосудистой стенки** (дицинон, АТФ, хлорфиллин натрия).

ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ГЕМОСТАЗИОПАТИИ. ДВС-СИНДРОМ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – одно из тяжелых и опасных нарушений системы гемостаза. Представляет собой неспецифическую реакцию распространенного образования в сосудистом русле микросгустков и агрегатов клеток, вызывающих нарушение периферического кровообращения с развитием генерализованных геморрагий и тяжелой полиорганной недостаточности.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (syndrome Disseminated intravascular coagulation – DIC). Данный синдром имеет много названий – **синонимов:**

- коагулопатия потребления (Hardaway R.M., 1962); (Мачабели М.С., 1970),
- рассеянное внутрисосудистое свёртывание крови (Rabi K., 1969, 1974),
- тромбогеморрагический синдром (Скипетров В.П., 1978), (Мачабели М.С., 1988),
- «феномен расслоения крови» (Мачабели М.С. (1970),
- гипер-гипокоагуляционный синдром (Кузник Б.И., 1979), (Скипетров В.П., 1974),
- поликомпонентная гемостазиопатия (Иванов Е.П., 1991).

ДВС-синдром – это синдром, который всегда вторичен по отношению к другим заболеваниям. ДВС-синдром – одно из проявлений системного воспалительного ответа целостного организма на повреждающее воздействие причинного фактора.

Патогенез ДВС-синдрома

Под влиянием различных этиологических факторов происходит активация свертывания крови, образование тромбина, распространенное отложение фибрина и тромбообразование в микроциркуляторном русле. Последнее вызывает активацию и повышенный расход основных антикоагулянтов (антитромбин III, протеины С и S) и тромбоцитов с последующим их дефицитом (коагулопатия и тромбоцитопения потребления), что способствует

ет развитию геморрагического синдрома. Возникновению последнего также способствует активация системы фибринолиза и протеолиза (рис.83).

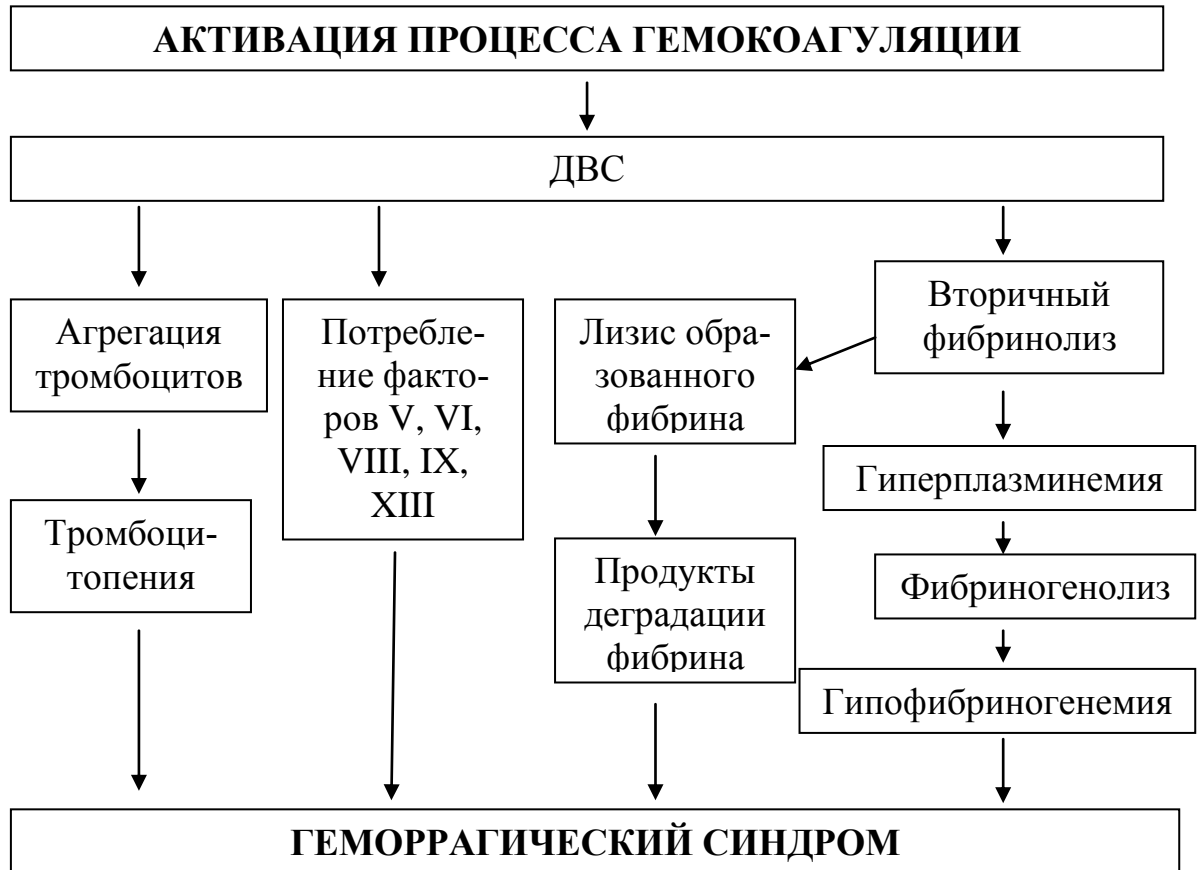


Рис. 83. Патогенез геморрагического синдрома при ДВС-синдроме

Основные патогенетические факторы

Повреждение тканей и поступление в кровотоки прокоагулянтов. Большинство этиологических факторов вызывает повреждение тканей и поступление в кровь большого количества тканевого тромбопластина (фактора свертывания III). Под влиянием тканевого тромбопластина происходит активация внешнего пути активации свертывания крови. Поступление тканевого тромбопластина в кровь наблюдается при акушерско-гинекологической патологии (тромбопластином богаты плацента, плод, околоплодные воды), при злокачественных опухолях, при сепсисе, лейкозе, массивных травмах, обширных хирургических вмешательствах.

Гиперпродукция прокоагулянтов системой мононуклеарных фагоцитов. К системе мононуклеарных фагоцитов относятся моноциты и тканевые макрофаги. Они выделяют в кровь вещества, инициирующие процесс свертывания крови, что играет роль в развитии ДВС-синдрома при тяжело протекающей инфекции (менингококковый, стрептококковый сепсис), злокачественных новообразованиях.

Повреждение эндотелия и активация внутреннего пути свертывания крови. Под влиянием этиологических факторов происходит повреждение эндотелия и обнажение коллагена с изменением антитромботического потенциала эндотелия на тромбогенный. Поврежденный эндотелий в большом количестве продуцирует прокоагулянтные вещества: тканевой тромбопластин, цитокины (фактор некроза опухоли- α и интерлейкины), факторы свертывания V и XI, тромбоксан, ингибиторы активатора плазминогена. В местах повреждения эндотелия адсорбируются факторы свертывания XII, XI, IX, кининоген и прекалликреин. При активации этих факторов образуется протромбиназный комплекс и инициируется свертывание крови.

Этот механизм играет большую роль в развитии ДВС-синдрома при распространенном атеросклерозе артерий, системных васкулитах, протезировании сосудов и клапанов сердца, под влиянием эндотоксинов грамотрицательных бактерий и вирусов, при тяжелых ожогах, аллергических реакциях.

Агрегация форменных элементов крови. При ДВС-синдроме происходит активация тромбоцитов, повышение их адгезивно-агрегационной функции и выделение в кровоток тромбоцитарных факторов. Стимуляция тромбоцитов приводит к формированию многочисленных внутрисосудистых микроагрегатов и микротромбов. Также наблюдается агрегация эритроцитов, образование «сладжей», фрагментация и деформация, сокращается продолжительность их жизни, развивается внутрисосудистый гемолиз. Высвобождение большого количества аденозинфосфата из разрушающихся эритроцитов способствует усилению агрегации тромбоцитов. Возможно также образование лейкоцитарных тромбов, чаще всего отмечается у больных лейкозами.

Интенсивное образование тромбина и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Активация системы свертывания крови по внешнему и внутреннему путям приводит к образованию тромбина. Под влиянием интенсивно образующегося тромбина происходит гидролиз фибриногена до фибринопептидов А и В. Далее активированный фактор XIIIa в присутствии ионов Ca^{++} превращает растворимый фибрин-полимер в стабильный фибриновый сгусток. Образовавшиеся микротромбы вызывают обструкцию микроциркуляторного русла и полиорганную недостаточность (**гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома**).

Снижение функции противосвертывающих и противоагрегационных механизмов. Развитие диссеминированного внутрисосудистого тромбообразования в гиперкоагуляционной фазе приводит к активации противосвертывающих механизмов с быстрым их истощением, что способствует дальнейшему формированию тромбов в циркуляции.

Развитие коагулопатии и тромбоцитопении потребления.

Чрезмерная активация гемостаза при ДВС-синдроме, интенсивное образование микротромбов и агрегатов тромбоцитов приводит к истощению факторов свертывания и длительному снижению количества тромбоцитов в периферической крови в связи с интенсивным их использованием в процессе коагуляции. Развивается **коагулопатия и тромбоцитопения потребления**, что проявляется резким снижением содержания в крови фибриногена, протромбина, факторов свертывания и тромбоцитов. В результате истощения этих факторов развивается **геморрагическая фаза ДВС-синдрома**. Появлению кровотечений способствует также активация фибринолиза.

Активация фибринолитической и протеолитической систем.

Одним из важнейших механизмов активации фибринолиза является продукция эндотелием тканевого активатора плазминогена. Фибринолиз стимулируют также тромбоцитарные и лейкоцитарные активаторы. Активированный протеин С подавляет выделение эндотелием ингибитора активатора плазминогена, вслед-

ствии чего усиливается поступление в кровь активатора плазминогена.

Опухолевые ткани и лейкоэмические (бластные) клетки также содержат вещества, активирующие плазминоген.

Активация фибринолитической системы приводит к активному лизису тромбов в сосудистом русле, вследствие чего в крови накапливаются продукты деградации фибрина и фибриногена. Часть плазмина расщепляет фибриноген и другие нестабилизированные продукты его превращения – фибрин-мономеры, комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном. Таким образом, под влиянием плазмينا одновременно происходят фибринолиз и фибриногенолиз с накоплением в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) (рис. 84,85).

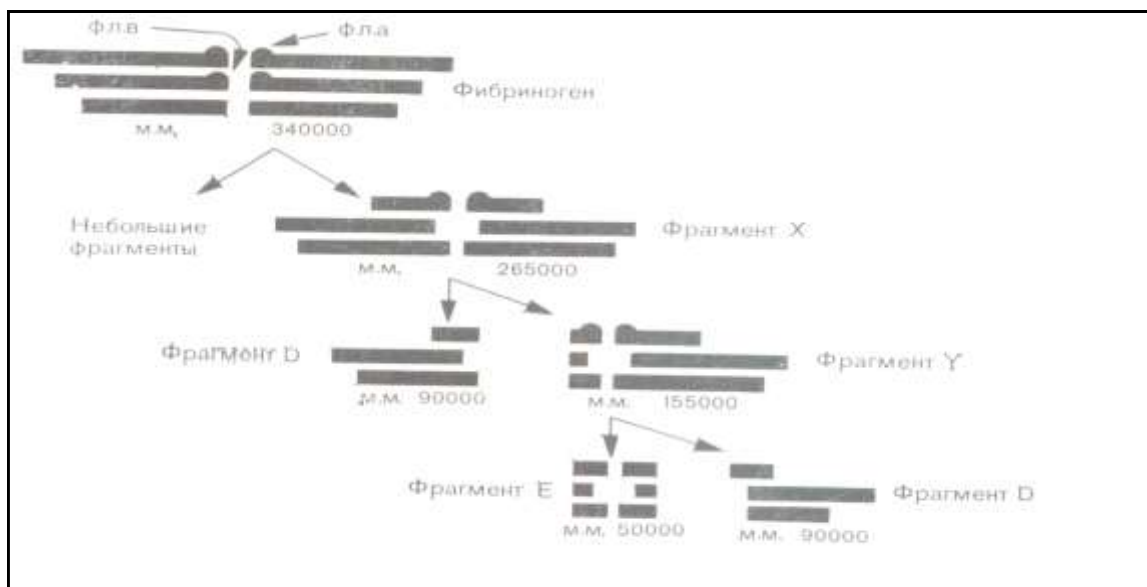


Рис. 84. Плазмин ассиметрично расщепляет фибриноген или фибрин, разрывая не только аргинин-лизиновые, но и другие связи



Рис. 85. Д-димеры фибрина

Часть этих веществ выводится системой мононуклеарных фагоцитов, другая – взаимодействует с фибрин-мономерами и нарушает их дальнейшую полимеризацию в итоге образуются фибрин-мономерные комплексы, устойчивые к действию тромбина.

ПДФ обладают выраженным действием на гемостаз:

- ингибируют действие тромбина;
- ингибируют полимеризацию фибрина;
- нарушают функцию тромбоцитов;
- нарушают выделительную функцию ретикулоэндотелиальной системы.

Таким образом, ПДФ, накапливаясь в большом количестве, вызывают развитие геморрагического синдрома у больных с ДВС-синдромом. ПДФ могут также повреждать сосуды легких, приводя к развитию респираторного дистресс-синдрома.

При ДВС-синдроме происходит активация калликреин-кининовой системы и системы комплемента, развивается «гуморально-протеазный взрыв». В крови появляются интерлейкины и свободные радикалы, способствующие дальнейшему повреждению эндотелия и продукции эндотелием тканевого тромбопластина – основного прокоагулянта, запускающего ДВС-синдром.

Снижение способности «элиминации» иммунных комплексов системой мононуклеарных макрофагов. Моноциты удаляют из крови активированные факторы свертывания (протромбиназу, 3-й тромбоцитарный фактор), поврежденные тромбоциты, эритроциты. При ДВС-синдроме функция «очищения» крови значительно нарушается, способствуя прогрессированию синдрома.

Наиболее тяжело поражаются при ДВС-синдроме органы с хорошо развитой капиллярной системой – почки, легкие, головной мозг, печень, надпочечники, желудочно-кишечный тракт.

Клиническая картина ДВС-синдрома

I фаза (гиперкоагуляция)

В гиперкоагуляционной фазе развивается картина гемокоагуляционного шока, обусловленного диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, нарушением системы микро-

циркуляции, связанных с образованием множества микротромбов, развитием ишемии, поступлением в кровь токсичных веществ, активацией кининовой системы. Гемокоагуляционный шок характеризуется спутанностью сознания, заторможенностью больных, падением артериального давления. Больные бледны, кожа «мраморная», покрыта холодным потом, акроцианоз. Определяются нитевидный, часто аритмичный пульс, глухость сердечных тонов, тахикардия. Может развиваться картина тромбоэмболии легочной, почечной, селезеночной и других артерий.

В 1-ю стадию ДВС-синдрома отмечается немедленное свертывание крови в игле или пробирке при ее заборе, что имеет важное диагностическое значение. Наиболее часто ДВС-синдром сопутствует острая почечная недостаточность и тромбоэмболические осложнения. Полиорганный дисфункциональный синдром всегда сопровождается ДВС-синдромом в виде почечной, печеночной, дыхательной недостаточности, нарушений функции ЦНС.

Поражение органов дыхания наблюдается у 68-79% больных, проявляется развитием острой дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома.

Поражение почек – у 66-70% больных, клиническая картина острой почечной недостаточности.

Поражение печени – у 50% больных, тяжелая печеночная недостаточность, симптомы печеночной энцефалопатии, приводящие к развитию комы.

Поражение микроциркуляторного русла миокарда – клиническая картина левожелудочковой недостаточности.

Поражение надпочечников – острая надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся резчайшей слабостью, адинамией, тошнотой, рвотой, падением артериального давления, нитевидным пульсом.

Поражение желудочно-кишечного тракта – дистрофические изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки и желудка, микротромбирование сосудов, эрозии, геморрагии, стрессовые язвы.

Поражение центральной нервной системы – тромбозы в микроциркуляторном русле, спутанность сознания, симптомы раздражения мозговых оболочек, очаговые симптомы. Может наблюдаться психомоторное возбуждение, затем потеря сознания, судороги, парезы, параличи.

Длительность **I фазы** составляет от нескольких часов до 1-2 суток. Также происходит активация фибринолитической системы, ведущая к образованию ПДФ (продукты деградации фибриногена и фибрина), которые обладают антикоагулянтным действием и усиливают фибринолиз.

II фаза (промежуточная) – нарастающая коагулопатия и тромбоцитопения потребления

Характеризуется разнонаправленными сдвигами в общем гемостазе. Характерны микротромбообразование в результате снижения антитромботического потенциала крови и нарастающая коагулопатия потребления. Происходит постоянное потребление фибриногена, различных плазменных факторов свертывания крови и тромбоцитов. Одни коагуляционные тесты еще выявляют гиперкоагуляцию, тогда как другие – гипокоагуляцию. Накопление конечных продуктов протеолиза, таких как ПДФ, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), отражает интенсивность потребления компонентов гемостаза, предопределяет развитие коагулопатии потребления и гипокоагуляционных нарушений, что сопровождается клиникой геморрагического синдрома и полиорганных нарушений.

III фаза (гипокоагуляции и активации фибринолиза)

В этой фазе прогрессируют коагулопатия и тромбоцитопения потребления, резко активизируется фибринолиз, что приводит к развитию тяжелого геморрагического синдрома. На коже появляются петехии, кровоизлияния, экхимозы, характерны кровотечения в местах венепункций, подкожных инъекций. Развиваются носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, маточные кровотечения. Могут развиваться внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные кровотечения, кровоизлияния в перикард, полость плевры, брюшину.

IV фаза (восстановительная)

Успешное лечение ДВС-синдрома может привести к полному купированию симптоматики и восстановлению функционального состояния пораженных органов. Однако нередко наблюдается тяжелое течение ДВС-синдрома, при котором возможны значительные нарушения функций пораженных органов с неполным их восстановлением и даже летальным исходом.

Следует отметить, что стадийность развития ДВС-синдрома не всегда ярко выражена. Очень часто I фаза (гиперкоагуляции) быстро переходит в III (гипокоагуляции), когда на первый план выступают тяжелые геморрагические проявления.

Течение ДВС-синдрома может быть молниеносным (от 1-2 ч до суток, например: эмболия околоплодными водами, септический шок у больных менингококцемией), острым (от 1-2 суток до недели, например, тяжелый сепсис), подострым (от 1 недели до нескольких месяцев, например, внутриутробная смерть плода, вирусный гепатит или миелоидный лейкоз).

Хронический или рецидивирующий (до 1 года и более) ДВС-синдром возникает при задержке в матке мертвого плода, злокачественной опухоли, заболеваниях печени. Характеризуется усилением симптоматики при обострении основного заболевания. Развивается геморрагический синдром (необильные носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, кожно-геморрагические сыпи), тромботические явления, микроциркуляторные нарушения. Это значительно ухудшает течение основного заболевания, в пораженных органах и тканях развиваются склеротические изменения, снижается их функциональная способность.

Основные патоморфологические проявления ДВС-синдрома

Основные патологанатомические проявления: жидкое состояние крови трупа в сердце и крупных сосудах, признаки геморрагического диатеза, наличие тромбов в системе микроциркуляции внутренних органов. Достоверным признаком ДВС-синдрома при микроскопическом исследовании тканей является

обнаружение пяти или более микротромбов в каждом срезе трех или более органов. В микроциркуляторном русле обнаруживаются фибриновые, тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, гиалиновые, смешанные тромбы. Обязательным компонентом ДВС-синдрома является геморрагический диатез в виде петехиальных кровоизлияний в кожу, слизистые оболочки, под эндокард, перикард, в плевру, брюшину, мозговые оболочки, внутренние органы. Со стороны внутренних органов обнаруживаются: отек стромы, геморрагии, дистрофия клеток с последующим некрозом, ишемические и геморрагические инфаркты, тромбы.

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома включает:

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

- резистентность (ломкость) капилляров;
- количество тромбоцитов;
- агрегационная активность тромбоцитов;
- содержание тромбоцитарного фактора 4 в плазме и реакция освобождения его в процессе агрегации тромбоцита (ТФ4 – компонент α -гранул тромбоцитов с антигепариновой активностью);
- содержание фактора Виллебранда;
- ретракция кровяного сгустка.

Показатели, характеризующие коагуляционный гемостаз:

- время свертывания крови;
- активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ);
- протромбиновое время;
- тромбиновое время;
- содержание фибриногена в крови;
- активность других факторов свертывания крови;
- активность физиологических антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S.

Определение маркеров ДВС-синдрома

Маркерами диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови считают продукты деградации фибрина (фибриногена), D-D-димеры (образуются при расщеплении фибрина), растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибринопептид А.

Лечение ДВС-синдрома

Лечение ДВС-синдрома представляет большие трудности и предусматривает комплексное воздействие на систему гемостаза, гемодинамику, метаболические и органные проявления синдрома. Летальность при острой форме достигает 50% и более.

Принципы лечения больных с ДВС-синдрома:

- устранить причинный фактор;
- коррекция нарушений гомеостаза;
- заместительная терапия препаратами и компонентами крови для купирования геморрагического синдрома;
- антикоагулянты и дезагреганты.

Лечебные мероприятия при ДВС-синдроме в I и II стадиях:

- лечение основного заболевания;
- купирование шока: восполнение ОЦК с повышением АД; глюкокортикоиды;
- коррекция коагуляционного гемостаза: гепарин, анти-тромбин III;
- антиагрегационная терапия (курантил, трентал);
- активация фибринолиза (никотиновая кислота);
- плазмаферез (удаление 500-1000 мл плазмы и замещение ее свежезамороженной плазмой);
- ингибирование протеолитических ферментов (контрикал, гордокс);
- лечение острой почечной недостаточности.

Основу лечения составляет заместительная терапия препаратами и компонентами крови, включая плазму и тромбоконцентрат в сочетании с назначением физиологических антикоагулянт-

тов. Гепаринотерапия (50 ЕД/кг внутривенно каждые 4 часа) направлена на стабилизацию гемостаза и защиту от потребления компонентов заместительной терапии.

Лечение III стадии:

- криоплазма, гепарин;
- ингибиторы протеолитических ферментов;
- плазмоферез;
- коррекция сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитарная масса или концентрат тромбоцитов);
 - при кровотечениях из ЖКТ – местные гемостатические средства;
 - при анемизации – одноклассовая эритроцитарная масса.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Гемостазиограмма

Гемостазиограмма включает результаты клинических и лабораторных тестов, которые отражают состояние основных компонентов гемостаза – сосудистой стенки, количества и качества тромбоцитов и системы свертывания крови:

- количество тромбоцитов, время кровотечения, агрегацию тромбоцитов используются – для характеристики сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.
- активированное частичное тромбопластиновое время характеризует внутренний путь активации свертывания крови и оценки эффективности использования гепарина, протромбиновое время – для характеристики внешнего пути и эффективности использования оральных антикоагулянтов, таких как варфарин, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, стабильность фибринового сгустка, содержание продуктов деградации фибрина.

Оценка сосудистого компонента гемостаза

Для оценки состояния сосудистого компонента гемостаза применяют пробы:

- щипка,
- жгута (проба Кончаловского),
- пробу Нестерова.

Проба щипка.

Врач собирает под ключицей кожу и делает щипок. В норме изменений кожи не происходит. При снижении резистентности капилляров на месте щипка появляются петехии или кровоподтеки, особенно через 24 часа.

Проба жгута, или манжеточная проба (проба Румпеля-Леде-Кончаловского).

Отступив на 2 см книзу от локтевого сгиба, очерчивают на внутренней поверхности предплечья круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжету тонометра, соединяют с манометром и поддерживают давление на уровне 90-100 мм рт.ст. в течение 5 мин. Затем манжету снимают и в течение 5 минут ждут восстановления кровотока в руке, после чего подсчитывают количество петехий в очерченном круге.

В норме число петехий не превышает 10;

- при слабо положительной пробе количество петехий – 11-20;
- при положительной – 20-30 петехий;
- при резко положительной – количество 30 петехий и более.

Количество петехий более 10 свидетельствует о снижении резистентности стенки капилляров, что может быть связано с нарушением функционального состояния тромбоцитов, снижением их количества и ангиотрофической функции тромбоцитов, а также с повышением проницаемости капилляров при различных патологических процессах (васкулиты, вазопатии).

Проба Нестерова – оценка проницаемости и резистентности капилляров с помощью аппарата Нестерова. На кожу внутренней стороны предплечья накладывают баночку аппарата Нестерова, под которой создают разрежение воздуха на 0,4 атм. в течение 3 мин. Оценка результатов пробы оценивается 4 степенями по выраженности гиперемии и количеству петехий на опытном поле.

0 степень – на бледном или слегка гиперемизированном фоне единичные мелкоточечные кровоизлияния (петехии до 20 шт.).

1 степень – на гиперемированном фоне множественные (20-40) петехии.

2 степень – на интенсивно гиперемированном фоне множественные слитые геморрагии.

3 степень – сплошное кровоизлияние.

Примечание: 0-1 степени пробы Нестерова свидетельствуют о нормальной проницаемости и резистентности капилляров; 2-3 степени – о повышении проницаемости и снижении резистентности капилляров.

Оценка тромбоцитарного компонента гемостаза

Применяются следующие лабораторные тесты:

- определение длительности кровотечения по Дьюке;
- подсчет количества тромбоцитов в крови;
- оценка адгезивности тромбоцитов;
- исследование агрегационных свойств тромбоцитов;
- определение ретракции кровяного сгустка.

Время кровотечения по Дьюке – определение длительности кровотечения из поверхностных микрососудов мочки уха или из пальца) после нарушения их целостности с помощью скарификатора. Каждые 30 сек. промокают каплю крови бумагой, до тех пор, пока кровь уже не появляется (в норме – 2-5 мин.) Увеличение времени свидетельствует о наличии тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезни Виллебранда.

Определение количества тромбоцитов – в норме (150 – 450) × 10⁹/л.

Тромбоциты встречаются в мазке крови либо в одиночку, либо чаще разбросаны кучками между эритроцитами. По величине тромбоциты равны приблизительно 1/3—1/4 эритроцита. Ядра в них нет. Тромбоциты окрашиваются в розовато-фиолетовый цвет, имеют вид округлых образований размером 2-4 мкм.

В обычно окрашенном мазке крови подсчитать тромбоциты не удастся, так как на воздухе они легко склеиваются в кучки. Существуют способы для предупреждения склеивания. Для этого

капилляр Панченкова промывают 14% раствором магния сульфата. Затем набирают в него 25 делений (до метки 75) этого реактива и переносят на дно серологической пробирки. Кровь из пальца берут тем же капилляром до метки «0» (К) и перемешивают ее с реактивом. Параллельно берут кровь для подсчета эритроцитов. Из смеси крови с раствором сульфата магния готовят тонкие мазки. Высушивают на воздухе, фиксируют и окрашивают краской Романовского в течение 1-2 ч. Окрашенный мазок микроскопируют с иммерсионной системой (Ув. 7×90).

Подсчитывают количество тромбоцитов на 1000 эритроцитов. Определив одновременно в счетной камере число эритроцитов в 1 л исследуемой крови и, зная, сколько тромбоцитов приходится на каждые 1000 эритроцитов, можно легко вычислить количество тромбоцитов в 1 л крови.

Диагностическое значение изменения количества тромбоцитов в крови

Увеличение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитоз) наблюдается редко и ввиду несовершенства методики подсчета тромбоцитов и лишено особого диагностического значения. Тромбоцитоз встречается иногда в начальных стадиях хронических лейкозов и, изредка, в начальных стадиях лимфогранулематоза. Небольшой скоропреходящий тромбоцитоз наряду с лейкоцитозом наблюдается после значительных острых кровопотерь, после родов, во время менструации.

Гораздо большее диагностическое значение имеет уменьшение числа тромбоцитов в крови (тромбоцитопения). Следует отметить, что уменьшение числа тромбоцитов, хотя и не всегда и не строго параллельно, сопутствует уменьшению числа других элементов крови, в особенности уменьшению количества эритроцитов.

Работа 1. Подсчет количества тромбоцитов.

Ход работы: В мазках крови подсчитываем количество тромбоцитов по отношению к 1000 эритроцитов. Подсчет производим под иммерсионным объективом с использованием ограничителя поля зрения. Зная количество эритроцитов в 1 л крови, рассчитываем содержание тромбоцитов в абсолютных цифрах.

Определение адгезивности тромбоцитов

Работа 2. Оценка адгезивности (ретенции) тромбоцитов – N: 20 – 55%.

Непрямой метод основан на установлении разницы между количествами тромбоцитов в венозной крови до и после ее контакта с какой-либо поверхностью (колонки со стеклянными шариками).

$$\text{Индекс адгезивности} = \frac{A - B}{A} \times 100\%, \text{ где}$$

A – количество тромбоцитов в крови до пропускания,
B – после пропускания через колонку.

Определение агрегационных свойств тромбоцитов

Работа 3. Исследование агрегации тромбоцитов. Агрегационные свойства тромбоцитов изучают с помощью анализатора агрегации тромбоцитов. Проба служит для оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Агрегатометрия является незаменимым методом в клинической и экспериментальной научно-исследовательской работе для изучения влияния на тромбоциты различных соединений и фармакологических препаратов, а также для исследования механизмов агрегации.

Принцип метода заключается в регистрации агрегации тромбоцитов в результате активации данного процесса добавлением индуктора агрегации (АДФ, коллаген, адреналин и др.) к плазме, обогащенной тромбоцитами.

Кровь для исследования рекомендуется брать утром натощак пункцией иглой локтевой вены (самотеком). Свертывание крови предупреждается 3,8%-м раствором цитрата натрия, добавляемом в соотношении 1:9. Для исключения контактной активации тромбоцитов в работе используется только пластмассовая или силиконированная посуда (куветы, пробирки, пипетки). Вначале кровь центрифугируют при малых оборотах (15 мин при 1000 об/мин.). При этом отделяется богатая тромбоцитами плазма, которая отбирается в пластмассовые пробирки. Затем оставшуюся кровь снова центрифугируют, но уже при более высоких оборотах (15 мин при 3000 об./мин.). Образующийся после по-

вторного центрифугирования верхний слой является бестромбоцитной плазмой. Плазма, богатая тромбоцитами, используется для исследования их функциональной активности, бестромбоцитная плазма – для калибровки шкалы оптической плотности прибора, и, при необходимости, для разведения богатой тромбоцитами плазмы до стандартного содержания клеток, которое должно составлять $(200-250) \times 10^9/\text{л}$.

При исследовании агрегации тромбоцитов *in vitro* индуктор агрегации (АДФ, адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин), коллаген, ристомицин (ристокитин, аггристин), тромбин, арахидоновая кислота, серотонин, фактор VIII крупного рогатого скота, Ca^{2+} -ионофор, тромбоксан A_2) прибавляется к плазме, богатой тромбоцитами.

Мерой агрегационного процесса является графически регистрируемое падение оптической плотности плазмы крови в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, образующихся под воздействием индукторов агрегации (рис.86).



Рис. 86. Принцип работы агрегометра

Первой ответной реакцией на добавление индуктора агрегации является изменение формы тромбоцитов, набухание (*shape change*), их дискоидная форма переходит в сферическую. В этот момент на агрегатограмме может отмечаться кратковременный сдвиг исходной оптической плотности в сторону увеличения. За изменением формы тромбоцитов наступает первая фаза агрегации (первичная агрегация), вызываемая агрегационным средством. Кривая агрегации смещается в сторону снижения оптической

ской плотности. После окончания первичной агрегации крутизна агрегационной кривой понижается (lag phase), за этот период из тромбоцитов освобождаются (реакция освобождения) секретируемые в гранулах биологически активные соединения (АДФ, серотонин, тромбоксаны и пр.), вызывающие новую агрегационную волну (вторичная агрегация, вторая фаза агрегации) (рис. 87–89).

Ось абсцисс соответствует времени измерения, ось ординат – процентам светопропускания плазмы (уровню агрегации). Числовые поля внизу окна отражают время измерения, уровень агрегации в текущий момент времени и измеренную концентрацию тромбоцитов.

К параметрам агрегации относятся:

- степень агрегации – максимальный уровень светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, %;
- время агрегации – время, соответствующее максимальной степени агрегации с момента внесения индуктора агрегации, мин/сек;
- скорость агрегации – изменение светопропускания плазмы (%/ мин) после внесения индуктора агрегации. Измеряется на отрезке длиной 30 секунд (по оси абсцисс) от точки отсчета.

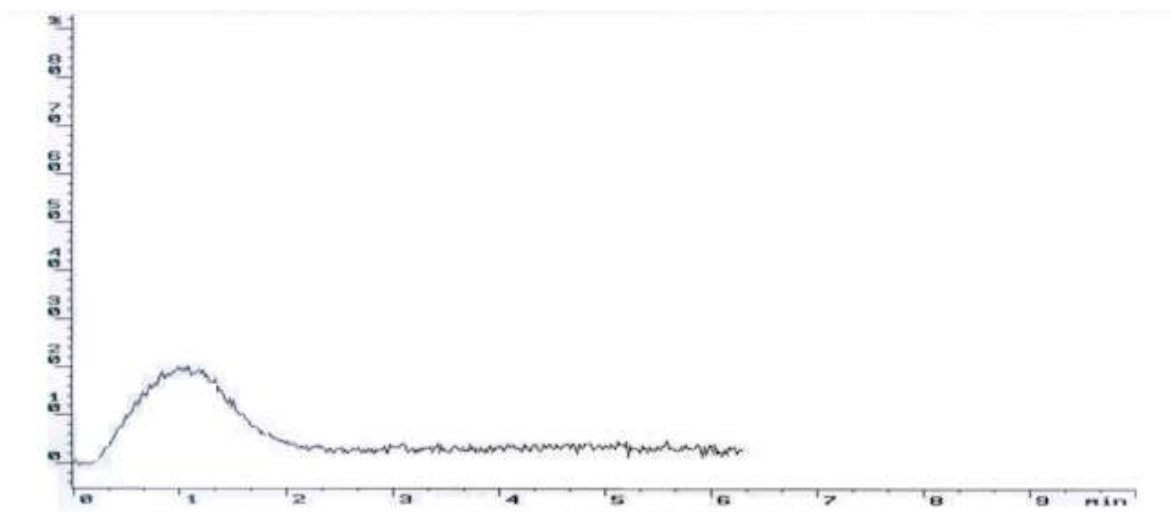
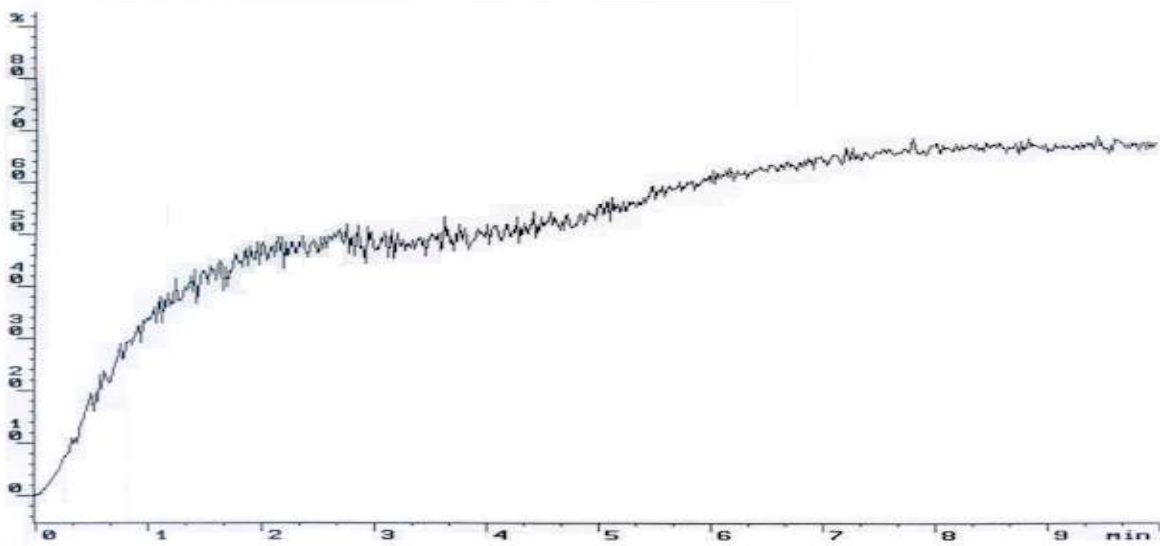


Рис. 87. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в дозе $0,5 \times 10^{-6}$ М. Нормальная кривая. Первичная агрегация с дезагрегацией



**Рис. 88. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в дозе $1,5 \times 10^{-6} \text{M}$.
Нормальная кривая. Двухфазная агрегация**

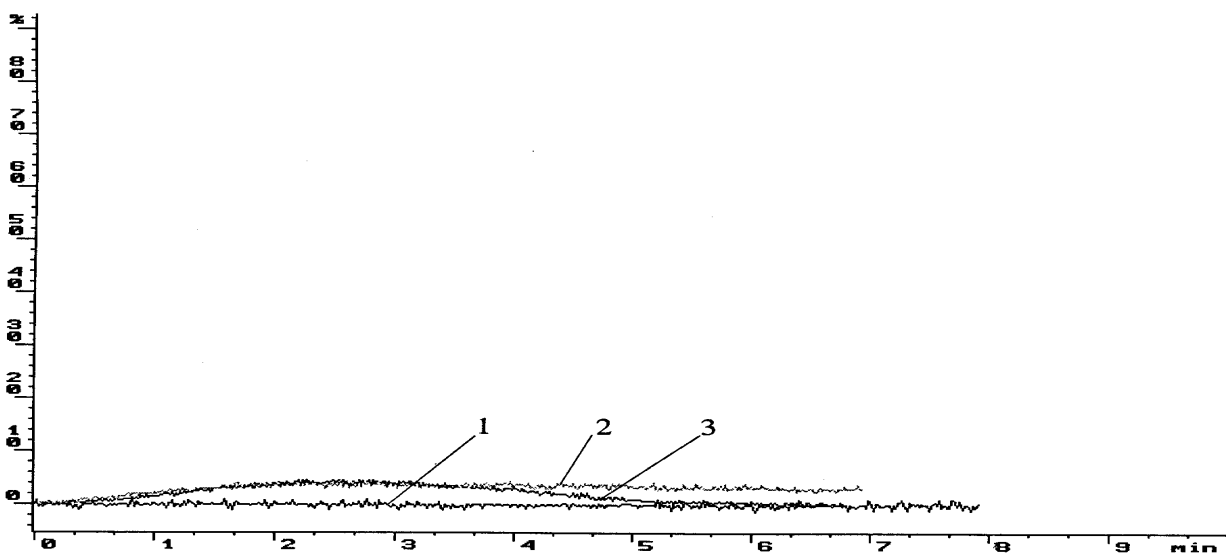


Рис. 89. Патологические кривые агрегации тромбоцитов

Определение ретракции кровяного сгустка

В основе метода лежит определение объема сыворотки через час после образования сгустка.

В норме ретракция кровяного сгустка колеблется в пределах 48-60%.

Недостаточная ретракция сгустка наблюдается при выраженных тромбоцитопениях, а также при некоторых тромбоцитопатиях. Ложное уменьшение ретракции имеет место при избытке эритроцитов – истинной полицитемии, ложное увеличение – при анемиях, при гипофибринемии.

Таблица 18. Оценка первичного гемостаза у детей
(Иванов Е.П., 1983, 1991)

Тесты	Зона кровото- чивости	Норма	Зона тромбообра- зования
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	<100	160- 320	>450
Длительность кровотечения по Дукке, мин.	>4	2-4	-
Адгезия тромбоцитов, %	<20	30-40	>40
Агрегация тромбоцитов, %	<20	30-40	>40
Резистентность капилля- ров, количество петехий по манжеточной пробе.	>5	5	-

Клинико-лабораторная характеристика нарушений коагуляционного гемостаза

Представление о состоянии коагуляционного гемостаза можно получить на основании коагулограммы. Она складывается из результатов различных тестов, количество которых меняется в зависимости от целей и задач исследования свертывающей способности крови. Полная коагулограмма включает показатели, характеризующие отдельные фазы свертывания крови, антикоагулянтную активность, фибринолиз, ретракцию сгустка, концентрацию продуктов деградации фибрина, ключевых факторов протромбинового комплекса и т.д.

К показателям, характеризующим **1-ю фазу свертывания** (образования протромбиназы), относятся:

- время свертывания крови,
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),
- активность факторов XII, XI, IX, VIII, X, VII, V,

- аутокоагуляционный тест,
- время рекальцификации плазмы.

1. Время свертывания крови (по Ли-Уайту) – N 8 – 12 мин.

Характеризует внутренний путь свертывания, зависящий от ФХII, при его контакте со стеклянной поверхностью. Удлинение времени наблюдается при глубоких дефектах свертывающей системы, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, передозировке антикоагулянтов. Укорочение – при гиперкоагуляционном синдроме, при ДВС-синдроме, тромбозах.

2. Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ) – N 35 – 45 сек. Основной тест, оценивающий внутренний путь свертывания. Принцип метода заключается в определении времени образования фибринового тромба в условиях стандартизированной контактной (каолином) и фосфолипидной (кефалином) активации свертывания крови. Удлинение АЧТВ наблюдается при дефиците факторов ФII, V, VIII, IX, X, XI, XII, фибриногена, прекалликреина, кининогена, фактора Виллебранда, нарушении функции печени, коагулопатии потребления (ДВС). Показатель чувствителен к гепарину и антитромбину III и используется для мониторинга антикоагулянтных эффектов низкомолекулярного гепарина.

3. Время рекальцификации плазмы. Принцип метода заключается в определении времени свертывания цитратной плазмы при добавлении к ней хлорида кальция. Метод позволяет оценить активность внутреннего и внешнего пути свертывания.

Время рекальцификации плазмы в норме 80-140 сек. Увеличение времени рекальцификации более 140 сек. указывает на гипокоагуляцию, укорочение времени рекальцификации менее 80 сек. свидетельствует о гиперкоагуляции.

4. Толерантность плазмы к гепарину. Принцип метода заключается в определении времени рекальцификации плазмы при добавлении небольших доз гепарина.

Толерантность плазмы к гепарину в норме 7-15 мин. (по Поллеру).

При гипокоагуляции толерантность плазмы к гепарину больше 15 мин., при гиперкоагуляции – меньше 7 мин.

В настоящее время эти тесты (время рекальцификации плазмы и толерантность плазмы к гепарину) считаются малоинформативными и применяются редко.

5. Оценка первой фазы свертывания крови включает определение: V, VII, VIII, IX, XII факторов свертывания крови.

Для характеристики **2-й фазы свертывания** крови применяются:

1. Определение протромбинового времени (ПТВ) по Квику (в норме – 11-15 сек.). Позволяет оценить внешний механизм свертывания путем определения времени появления фибринового сгустка при добавлении избытка тканевого тромбопластина. ПТВ зависит от содержания Ф I, II, V, VII, X и характеризует фазу протромбиназообразования и тромбинообразования. В клинике тест используется для мониторинга эффектов варфарина, ингибирующего образование витамин К зависимых протеинов. ПТВ более 15 сек. наблюдается при снижении концентрации этих факторов. Укорочение характерно для гиперкоагуляции (при ДВС-синдроме).

2. ПТИ – протромбиновый индекс = протромбиновое время контрольной плазмы/протромбиновое время больного (x100%). Норма – 80-100%. Уменьшение ПТИ свидетельствует о гипокоагуляции, увеличение – о гиперкоагуляции.

3. ПТК- протромбиновый коэффициент (протромбиновое отношение)

$$\text{Протромбиновый коэффициент} = \frac{\text{Протромбиновое время больного (с)}}{\text{Протромбиновое время контрольной плазмы (с)}}$$

4. Международное нормализованное отношение (МНО).

Величина протромбинового времени зависит от чувствительности используемого в методе тромбопластина. Различные тромбопластины отличаются по ISI (International Sensitivity Index – Международный индекс чувствительности). Данные об ISI прилагаются к описанию любого набора для определения протромбинового времени.

В 1983 г. ВОЗ совместно с Международным обществом тромбозов и гемостаза постановили считать тромбопластин из мозга человека референтным и ISI этого тромбопластина приняли за 1,0 (Международный референтный препарат ВОЗ). Все другие коммерческие тромбопластины калибруются по нему, и для каждого определяется своя чувствительность, т.е. свой индекс ISI.

Затем необходимо сравнить результаты исследования протромбинового времени с протромбиновым временем контроля и рассчитать международное нормализованное отношение (МНО), или International Normalized Ratio (INR) по формуле:

МНО (INR) = протромбиновый коэффициент^{ISI}, т.е. протромбиновый коэффициент возводят в степень ISI.

Нормальное МНО близко к 1,0 и меньше 1,4.

В США предпочтение отдается использованию плацентарного человеческого тромбопластина с ISI =1,0.

При гипокоагуляции протромбиновое время и МНО увеличены, при гиперкоагуляции – уменьшены.

Оценка третьей фазы свертывания крови

Для оценки третьей фазы свертывания крови – образования фибрина из фибриногена – применяются следующие показатели:

- концентрация фибриногена в плазме;
- тромбиновое время;
- активность XIII фактора в плазме.

1. Определение концентрации фибриногена в плазме. Определение фибриногена (по Рутбергу) – N: 2,0–4,0 г/л. Принцип метода заключается в том, что образовавшийся после свертывания плазмы фибрин быстро высушивается и по массе сгустка определяют содержание фибриногена в плазме.

Снижение ФІ свидетельствует о гипокоагуляции, врожденном дефиците фибриногена, о III стадии ДВС-синдрома, повышение – о гиперкоагуляционных состояниях, воспалительных процессах, злокачественных новообразованиях, системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, о I-й стадии ДВС-синдрома.

2. Тромбиновое время – (в норме – 15 – 18 сек.) – время образования фибринового тромба от момента добавления тромбина, зависит от концентрации фибриногена, ингибиторов тромбина. Тромбиновое время – это время, необходимое для образования тромба из фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина, стандартизированного по активности на контрольной плазме. Тромбиновое время характеризует конечный этап свертывания крови – превращение фибриногена в фибрин.

Удлинение тромбинового времени свидетельствует о гипокоагуляции, наблюдается при гепаринизации, недостатке фибриногена в плазме и может наблюдаться при наследственных и приобретенных афибриногенемиях и гипофибриногенемиях (при поражениях печени, интенсивном фибринолизе при парапротеинемиях), а также при повышенном содержании в плазме крови продуктов деградации фибрина и фибриногена, обладающих антитромбиновой активностью. Укорочение – при гиперфибриногенемии, парапротеинемии.

3. Определение активности фактора XIII. Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор) превращается в активную форму XIII под влиянием тромбина. Фактор XIIIа обеспечивает образование тесно связанных и перекрестно сшитых форм фибрина, т.е. стабильного фибринового тромба.

Активность фактора XIII в плазме крови в норме 70–130%.

Дефицит фактора XIII может быть врожденным или приобретенным (при С-авитаминозе, лейкозах, лучевой болезни, тяжелых заболеваниях печени, ДВС-синдроме с коагулопатией потребления) При повышении активности фактора XIII возрастает риск тромбозов.

Тромбоэластография

Тромбоэластография (ТЭГ) – графическая регистрация процесса свертывания крови, позволяющая оценивать состояние системы гемостаза. Запись тромбоэластограммы (ТЭ) производится с помощью аппарата тромбоэластографа (гемокоагулографа) при постоянной температуре (37°C).

Принцип работы аппарата заключается в изучении процесса свертывания крови в результате регистрации амплитуды колебаний стержня, вовлекаемого в колебательные движения кюветы с кровью. Кровь или плазму (6-7 капель) заливают в кювету, куда опускается цилиндр, подвешенный на тонкой стальной струне или пружине. Кювета с плазмой или кровью совершает маятникообразные движения, в которые при свертывании вовлекается цилиндр. Пока кровь жидкая цилиндр остается неподвижным, что соответствует прямому участку ТЭ (рис.90). По мере образования нитей фибрина стержень начинает следовать за кюветой, причем угол поворота возрастает с увеличением эластичности сгустка. Через преобразователь электрические сигналы, регистрирующие угол поворота цилиндра, усиливаются и записываются писчиком на бумажной ленте.

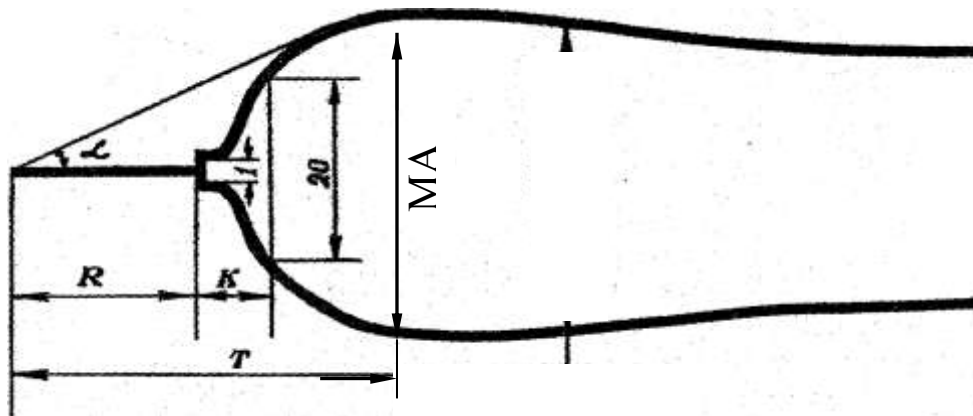


Рис. 90. Схема тромбоэластограммы и её констант

Анализ тромбоэластограмм. Для оценки состояния гемокоагуляции необходимо рассчитать следующие основные константы;

R – время реакции (константа протромбиназы). Вычисляется от начала записи ТЭ до того места, где ее кривые расширяются на 1 мм, плюс время от момента наполнения кюветы кровью до установления ее в аппарат.

К – время образования сгустка (константа тромбина) – от конца времени реакции R до расширения ветвей ТЭ на 20 мм. Чем активнее тромбообразование, тем короче К, тем быстрее формируется сгусток.

МА – максимальная амплитуда – измеряется по поперечной оси в месте наибольшего расхождения ТЭ, когда объем, плотность и эластичность сгустка становятся максимальными. На МА влияют концентрация фибриногена, количество и качество тромбоцитов. При резком снижении числа тромбоцитов или выраженной гипофибриногемии МА уменьшено.

Т – константа тотального свертывания крови – высчитывается по расстоянию от начала записи ТЭ до максимального расширения ее ветвей. Характеризует все стадии свертывания крови.

Угол α – угловая константа (отражает динамику образования фибрина). При геморрагических гемостазиопатиях отмечается увеличение констант R, K, T и уменьшение МА.

При тромбофилических состояниях отмечается уменьшение констант R, K, T и увеличение МА (рис.91).

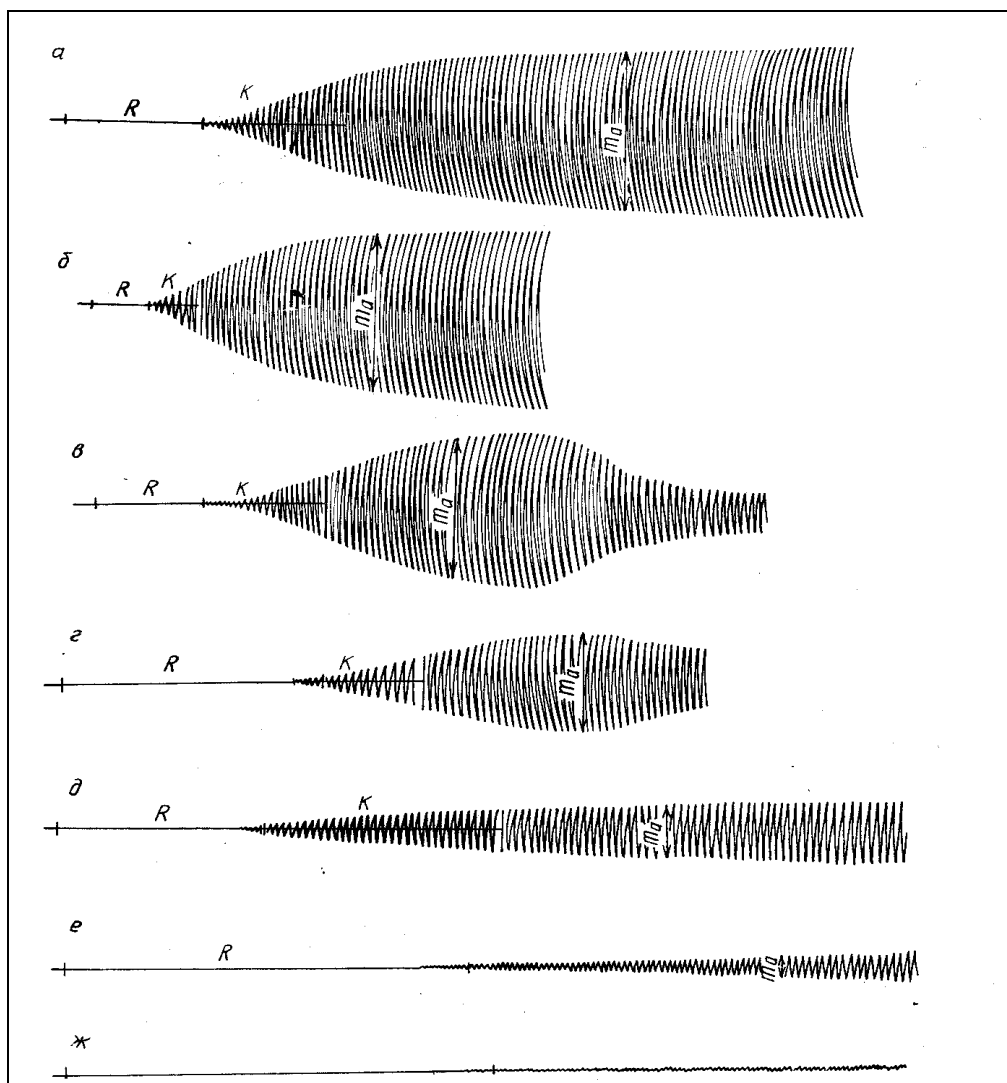


Рис. 91. Тромбоэластограммы

а – здорового человека

б – гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома

в – переходная фаза

г – ж – гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома

Для оценки антикоагулянтной системы определяют содержание гепарина, антитромбина III (АТ-III), толерантность плазмы к гепарину – время рекальцификации плазмы при добавлении небольших доз гепарина (N – 6-13 мин).

Для характеристики состояния фибринолитической системы используют:

- **Этаноловый тест** – свидетельствует о наличии повышенного количества растворимых фибрин-мономерных комплексов. В норме – отрицательный. Положительный тест свидетельствует об увеличении активности фибринолитической системы

(при ДВС-синдроме, тромбозах, лечении стрептокиназой и другими тромболитиками).

- **Продукты деградации фибрина (ПДФ) – N – 5-10 мкг/л.** Повышение ПДФ свидетельствует об активации плазминовой системы и повышенном лизисе тромбов.

- **Эуглобулиновый лизис** – время разрушения сгустка (N – 120-140 мин). Укорочение времени лизиса – показатель активации фибринолиза, а удлинение – об угнетении фибринолитической системы.

Тесты:

1. Нарушение свертывания крови приводит к болезням:

- a) гемостаза
- b) гомеостаза
- c) обмена веществ
- d) воспалительного генеза

2. Гемостазиопатии – это нарушение:

- a) всей системы гемостаза
- b) только свертывания крови
- c) только противосвертывающей системы
- d) только тромбоцитарного звена
- e) только сосудистой стенки

3. Геморрагические гемостазиопатии – это вид нарушения гемостаза с:

- a) повышенной свертываемостью крови
- b) повышенной кровоточивостью
- c) повышенным тромбообразованием
- d) склонностью к тромбозу и кровоточивости одновременно

4. Тромбофилические гемостазиопатии – вид нарушения гемостаза с:

- a) повышенной свертываемостью крови
- b) повышенной кровоточивостью
- c) повышенным тромбообразованием
- d) склонностью к тромбозу и кровоточивости одновременно

5. *Тромбогеморрагические гемостазиопатии – вид гемостазиопатий с:*

- a) только повышенной кровоточивостью
- b) только повышенным тромбообразованием
- c) склонностью к тромбозу и кровоточивости одновременно

6. *К геморрагическим гемостазиопатиям относятся:*

- a) ДВС-синдром
- b) тромбоз
- c) вазопатии
- d) коагулопатии
- e) тромбоцитопении

7. *Геморрагический синдром развивается при количестве тромбоцитов менее:*

- a) $150 \times 10^9 / \text{л}$
- b) $320 \times 10^9 / \text{л}$
- c) $50 \times 10^9 / \text{л}$
- d) $400 \times 10^9 / \text{л}$

8. *Назовите причины тромбоцитопений:*

- a) злокачественные новообразования
- b) острая лучевая болезнь
- c) острая кровопотеря
- d) желтуха

9. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура относится:*

- a) к коагулопатиям
- b) к тромбоцитопениям
- c) к вазопатиям
- d) к тромбофилиям

10. *Назовите причины вазопатий:*

- a) инфекционные заболевания
- b) аллергические реакции
- c) сахарный диабет
- d) гиповитаминозы Р и С

11. Цинга относится к:

- a) коагулопатиям
- b) тромбоцитопениям
- c) вазопатиям
- d) тромбогеморрагическим гемостазиопатиям

12. Болезнь Шенлейна-Геноха относится к:

- a) коагулопатиям
- b) тромбоцитопениям
- c) вазопатиям
- d) тромбогеморрагическим гемостазиопатиям

13. Каков механизм повышенной кровоточивости при иммунной тромбоцитопенической пурпуре?

- a) снижение адгезии тромбоцитов
- b) снижение агрегации тромбоцитов
- c) недостаток питательной функции тромбоцитов
- d) нарушение вазоактивных свойств тромбоцитов

14. Болезнь Гланцмана относится к:

- a) вазопатиям
- b) тромбоцитопатиям
- a) коагулопатиям
- b) нарушению плазминовой системы

15. К геморрагическим гемостазиопатиям относятся:

- a) тромбоцитопатии
- b) вазопатии
- c) постгеморрагическая анемия
- d) лейкомоидная реакция

16. Для оценки агрегационных свойств тромбоцитарного компонента гемостаза используют:

- a) пробу щипка
- b) пробу Нестерова
- c) тромбоэластографию
- d) агрегатограмму

17. К антисвертывающей системе относятся:

- a) антитромбин III
- b) антигемофильный глобулин
- c) ангиотензин
- d) плазмин

18. К антикоагулянтам относятся:

- a) антитромбин III
- b) антигемофильный глобулин
- c) гепарин
- d) плазмин

19. К фибринолитикам относятся:

- a) антитромбин III
- b) антигемофильный глобулин
- c) гепарин
- d) плазмин

20. Антикоагулянтный эффект гепарина обусловлен:

- a) торможением фазы протромбиназообразования
- b) торможением тромбинообразования
- c) торможением фибринообразования
- d) торможением всех трех фаз свертывания крови

21. Противосвертывающий эффект плазмина обусловлен:

- a) торможением протромбиназообразования
- b) торможением тромбинообразования
- c) торможением фибринообразования
- d) активацией фибринолиза

22. К коагулопатиям относится:

- a) цинга
- b) болезнь Шенлейна-Геноха
- c) идиопатическая тромбоцитопатическая пурпура
- d) гемофилия

23. К коагулопатиям относятся:

- a) геморрагическая болезнь новорожденных
- b) болезнь Шенлейна-Геноха
- c) идиопатическая тромбоцитопатическая пурпура
- d) гемофилия

24. К коагулопатиям с нарушением первой фазы свертывания крови относятся:

- a) геморрагическая болезнь новорожденных
- b) дефицит фактора Фитцджеральда
- c) идиопатическая тромбоцитопатическая пурпура
- d) гемофилия

25. К коагулопатиям с нарушением первой фазы свертывания крови относятся:

- a) дефицит витамина К
- b) дефицит фактора Флетчера
- c) дефицит фактора Хагемана
- d) дефицит фибриногена

26. Дефицит какого фактора свертывания крови имеет место при гемофилии А?

- a) VIII
- b) IX
- c) XI

27. Дефицит какого фактора свертывания крови имеет место при гемофилии В?

- a) VIII
- b) IX
- c) XI

28. Нарушение какой фазы свертывания крови характерно для дефицита фибриногена?

- a) протромбинаобразования
- b) тромбинообразования
- c) фибринообразования
- d) ретракции и фибринолиза

29. *Нарушение какой фазы свертывания крови характерно для дефицита плазмина?*

- a) протромбиназообразования
- b) тромбинообразования
- c) фибринообразования
- d) ретракции и фибринолиза

30. *Нарушение какой фазы свертывания крови характерно для дефицита протромбина?*

- a) протромбиназообразования
- b) тромбинообразования
- c) фибринообразования
- d) ретракции и фибринолиза

31. *Нарушение какой фазы свертывания крови наиболее характерно для дефицита ретрактозима?*

- a) протромбиназообразования
- b) тромбинообразования
- c) фибринообразования
- d) ретракции и фибринолиза

32. *Дефицит кальция приводит к нарушению:*

- a) протромбиназообразования
- b) тромбинообразования
- c) фибринообразования
- d) всех вышеперечисленных фаз

33. *Дефицит кальция является причиной:*

- a) повышенной кровоточивости
- b) тромбообразования
- c) развития ДВС-синдрома
- d) избыточности ретракции тромба

34. *К коагулопатиям с нарушением второй фазы свертывания крови относятся:*

- a) геморрагическая болезнь новорожденных
- b) дефицит фибриногена
- c) идиопатическая тромбоцитопатическая пурпура
- d) избыточный прием препаратов кумаринового ряда

35. К коагулопатиям с нарушением третьей фазы свертывания крови относятся:

- a) геморрагическая болезнь новорожденных
- b) дефицит фактора Фитцджеральда
- c) идиопатическая тромбоцитопатическая пурпура
- d) дефицит фибриногена

36. Какой вид нарушения гемостаза отмечается при авитаминозе К?

- a) коагулопатия
- b) ДВС-синдром
- c) тромбоцитопения
- d) вазопатия

37. Гемофилия относится к:

- a) коагулопатиям
- b) тромбоцитопениям
- c) вазопатиям
- d) тромбгеморрагическим гемостазиопатиям

38. Болезнь Виллебранда относится к:

- a) вазопатиям
- b) тромбоцитопениям
- c) коагулопатиям
- d) смешанным геморрагическим гемостазиопатиям

39. ДВС синдром относится к гемостазиопатиям:

- a) тромбофилическим
- b) геморрагическим
- c) тромбгеморрагическим

40. Назовите причины ДВС-синдрома:

- a) злокачественные новообразования
- b) острая лучевая болезнь
- c) острая кровопотеря
- d) сердечная недостаточность

41. В I стадию ДВС-синдрома:

- a) длительность кровотечения укорочена
- b) длительность кровотечения удлинена
- c) протромбиновый индекс снижен
- d) протромбиновый индекс увеличен
- e) время свертывания крови укорочено

42. Во II стадию ДВС-синдрома:

- a) количество тромбоцитов в норме
- b) количество тромбоцитов уменьшено
- c) время свертывания крови укорочено
- d) время свертывания крови удлинено
- e) протромбиновый индекс увеличен

43. В III стадию ДВС-синдрома:

- a) длительность кровотечения укорочена
- b) длительность кровотечения удлинена
- c) протромбиновый индекс снижен
- d) протромбиновый индекс увеличен
- e) время свертывания крови удлинено

44. При вазопатиях:

- a) длительность кровотечения укорочена
- b) длительность кровотечения удлинена
- c) протромбиновый индекс снижен
- d) протромбиновый индекс увеличен
- e) время свертывания крови удлинено

45. При тромбоцитопатиях:

- a) длительность кровотечения укорочена
- b) длительность кровотечения удлинена
- c) протромбиновый индекс снижен
- d) протромбиновый индекс увеличен
- e) время свертывания крови удлинено

46. При коагулопатиях:

- a) длительность кровотечения укорочена
- b) длительность кровотечения удлинена
- c) протромбиновый индекс снижен
- d) протромбиновый индекс увеличен

Ответы:

1a, 2a, 3b, 4ac, 5c, 6cde, 7c, 8ab, 9b, 10d, 11c, 12c, 13c, 14b, 15ab, 16d, 17ad, 18ac, 19d, 20d, 21d, 22d, 23ad, 24bd, 25bc, 26a, 27b, 28c, 29d, 30b, 31d, 32d, 33a, 34ad, 35d, 36a, 37a, 38d, 39c, 40ab, 41ad, 42bc, 43bc, 44b, 45b, 46bc.

ВОПРОСЫ К ИТОГОВОМУ ЗАНЯТИЮ ПО ТЕМЕ: «ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ»

1. Система крови. Объем циркулирующей крови. Значение его поддержания. Понятие о гематокритном показателе. Методика его определения и его клиническое значение. Виды нарушения объема циркулирующей крови.

2. Гиперволемиа. Причины. Виды и их краткая характеристика. Последствия для организма.

3. Гиповолемиа. Виды. Причины. Характеристика. Последствия для организма.

4. Эритроцитозы. Виды. Эритремиа (болезнь Вакеза). Характеристика. Последствия для организма.

5. Острая кровопотеря. Патогенетические механизмы, компенсаторно-приспособительные реакции, симптомы. Факторы, влияющие на исход кровопотери.

6. Основные принципы терапии при острой кровопотере. Препараты крови. Плазмозаменители, их краткая характеристика.

7. Развитие форменных элементов крови. Основные классы гемопоэза, характеристика.

8. Анемии. Классификация анемий по этиопатогенезу. Характеристика.

9. Постгеморрагические анемии. Виды, характеристика. Картина периферической крови.

10. Железодефицитные анемии. Причины недостатка железа. Сидеропенический синдром. Изменения картины крови. Сидероахрестические анемии.

11. Этиология и патогенез витамин В₁₂- и фолиеводефицитных анемий. Картина периферической крови. Болезнь Аддисона-Бирмера. Характеристика.

12. Анемии вследствие угнетения эритропоэза. Этиология и патогенез.

13. Гемолитические анемии. Причины, патогенез, характеристика наследственных, врожденных и приобретенных гемолитических анемий.

14. Классификация анемий по цветовому показателю. Методика определения цветового показателя, причины его изменения. Критерии оценки степени тяжести анемий.

15. Классификация анемий по регенераторной способности костного мозга. Методика оценки регенераторной способности костного мозга. Причины изменений.

16. Лейкоцитарная формула. Принцип подсчета. Клиническое значение.

17. Лейкоцитозы. Классификация. Механизмы возникновения. Понятие об абсолютных и относительных лейкоцитозах.

18. Роль нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Нейтрофильный лейкоцитоз. Эозинофилия и базофилия. Причины возникновения.

19. Понятие о ядерных сдвигах, их виды и характеристика. Индекс Боброва, значение. Качественные изменения лейкоцитов.

20. Биологическая роль лимфоцитов и моноцитов в организме. Причины лимфоцитоза, моноцитоза и лимфопении.

21. Лейкопении. Виды, причины и механизм развития. Последствия. Агранулоцитоз.

22. Лейкозы. Общая характеристика, отличие от лейкоцитозов. Этиология, патогенез. Особенности лейкозных клеток. Лейкозы у детей.

23. Классификация лейкозов по патогенезу, виду ростка, вовлеченного в патологический процесс. Отличие острых и хронических лейкозов.

24. Особенности морфологического состава крови при остром и хроническом миелолейкозах.

25. Особенности морфологического состава крови при остром и хроническом лимфолейкозах.

26. Изменение реактивности и функций организма при лейкозах. Клинические синдромы и механизмы их возникновения. Лейкемоидные реакции.

27. Гемостазиопатии. Классификация. Последствия возникновения нарушений в системе гемостаза.

28. Тромбофилические гемостазиопатии. Причины и механизмы тромбообразования. Исходы тромбоза.

29. Геморрагические гемостазиопатии. Классификация и общая характеристика. Виды геморрагий, их характеристика.

30. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Характеристика. Виды, возможные причины и механизмы его нарушений.

31. Вазопатии. Характеристика основных причин и механизмов развития.

32. Цинга. Патогенез кровоточивости. Основные клинические проявления.

33. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Причины и механизмы. Тромбоцитопеническая пурпура. Патогенез кровоточивости.

34. Болезнь Шенлейна-Геноха. Патогенез. Клинические формы.

35. Болезнь Виллебранда. Патогенез. Характеристика.

36. Нарушения гемокоагуляционного гемостаза. Понятие о коагулопатиях. Классификация. Виды коагулопатий, связанных с нарушениями каждой из фаз свертывания крови.

37. Гемофилии. Виды, их характеристика. Особенности терапии.

38. Коагулопатии, обусловленные нарушением 2-й фазы свертывания крови. Геморрагическая болезнь новорожденных.

39. ДВС-синдром. Этиология, основные патогенетические механизмы. Стадии. Их характеристика. Принципы терапии.

40. Методы диагностики нарушений сосудистого, тромбоцитарного и биохимического гемостаза. Агрегатограмма, принцип метода.

41. Проба Нестерова. Методика постановки, принципы оценки, клиническое значение.

42. Тромбоэластография. Принцип регистрации, анализа и интерпретации изменений. Клиническое значение.

43. Методики определения гемоглобина, подсчета эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов.

44. Анализ клинических гемограмм.

ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ГЕМОГРАММЕ:

1. На первом месте в заключении должна находиться самая тяжелая патология, имеющаяся в данной гемограмме (тяжесть нарушений системы крови по убыванию: лейкоз → анемия тяжелой степени ($Hb < 70$ г/л) → агранулоцитоз, лейкопения (менее 2×10^9 /л), → анемия средней степени тяжести, лейкоцитоз → тромбоцитопения ($< 50 \times 10^9$ /л) → легкая анемия.

2. При постановке диагноза «лейкоз» обязательно указать вид лейкоза (острый или хронический миело-, лимфолейкоз или др.), форму (вариант) лейкоза в зависимости от количества клеток (лейкемическая, сублейкемическая, алейкемическая или лейкопеническая).

3. При наличии анемии необходимо оценить степень тяжести, дать характеристику по цветовому показателю и регенераторной способности костного мозга.

4. При характеристике лейкоцитоза должен быть указан его вид, а в случае нейтрофильного лейкоцитоза – вид ядерного сдвига лейкоцитарной формулы, подсчитать И.Я.С.

ГЕМОГРАММЫ

Гемограмма № 1

Больной Ш., 54 года. На 5-й день после оперативного вмешательства исследована кровь.

Гемоглобин	95 г/л
Эритроциты	$3,6 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	3,8 %
Лейкоциты	$16 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	1 %
метамиелоциты	2 %
палочкоядерные	8 %
сегментоядерные	64 %
лимфоциты	18 %
моноциты	3 %
Тромбоциты	$300 \times 10^9 / \text{л}$
В мазке: макроцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов, оксифильные нормоциты	

Гемограмма № 2

Больной Г., 34 лет, обратился к врачу с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, потливость, тяжесть в левом подреберье.

Гемоглобин	88 г/л
Эритроциты	$3,1 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,4 %
Лейкоциты	$93 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	4 %
эозинофилы	9 %
нейтрофилы:	
миелобласты	1 %
промиелоциты	6 %
миелоциты	20 %
метамиелоциты	20 %
палочкоядерные	13 %
сегментоядерные	12 %
лимфоциты	10 %
моноциты	5 %
Тромбоциты	$430 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 3

Больная В., 40 лет, поступила в клинику на обследование по поводу болей в животе неясного происхождения.

Гемоглобин	68 г/л
Эритроциты	$2,2 \times 10^{12}$ / л
Ретикулоциты	0,1 %
Лейкоциты	$10,4 \times 10^9$ / л
базофилы	1 %
эозинофилы	2 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	8 %
сегментоядерные	72 %
лимфоциты	10 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	80×10^9 / л

В мазке: значительное количество микроцитов, пойкилоцитоз, шизоцитоз

Гемограмма № 4

Больная К., 25 лет, поступила в клинику с диагнозом: затяжной септический эндокардит.

Гемоглобин	110 г/л
Эритроциты	$3,6 \times 10^{12}$ / л
Ретикулоциты	2,5 %
Лейкоциты	$3,4 \times 10^9$ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	2 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	29 %
лимфоциты	55 %
моноциты	12 %
Тромбоциты	210×10^9 / л

Гемограмма № 5

Больная Р., 62 года, предъявляет жалобы на головные боли, чувство тяжести в левом подреберье, утомляемость.

Об-но: гиперемированное лицо, АД 160/95 мм рт.ст., увеличенная селезенка.

Гематокрит	0,63 л/л
Гемоглобин	190 г/л
Эритроциты	$7,4 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	7,6 %
Лейкоциты	$15 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	11 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	6 %
палочкоядерные	12 %
сегментоядерные	50 %
лимфоциты	17 %
моноциты	3 %
Тромбоциты	$550 \times 10^9 / \text{л}$

СОЭ 1 мм/ч

В мазке: полихроматофилия эритроцитов, единичные оксифильные нормоциты

Гемограмма № 6

Больная К., 24 года, в тяжелом состоянии: слабость, заторможенность, повышение температуры тела до $39,5^{\circ}\text{C}$. На коже отмечаются мелкоточечные высыпания. Печень и селезенка умеренно увеличены.

Гемоглобин	40 г/л
Эритроциты	$1,2 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	1,6 %
Лейкоциты	$2,4 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	0 %
сегментоядерные	21 %
лимфоциты	16 %
моноциты	6 %
монобласты	57 %
Тромбоциты	$50 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 7

Больная К., 35 лет, находится в клинике по поводу абсцесса легкого.

Гемоглобин	115 г/л
Эритроциты	$3,6 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	3,4 %
Лейкоциты	$25 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	4 %
палочкоядерные	16 %
сегментоядерные	58 %
лимфоциты	15 %
моноциты	4 %
Тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 8

Больной Р., 6 лет, жалуется на общую слабость, понижение аппетита, похудание, неопределенные тупые боли в животе, неустойчивый стул, сыпь в области бедер, сопровождающуюся зудом.

Гемоглобин	128 г/л
Эритроциты	$4,4 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,7 %
Лейкоциты	$13,6 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	18 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	4 %
сегментоядерные	46 %
лимфоциты	23 %
моноциты	8 %
Тромбоциты	$210 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 9

Больная Б., 54 лет, поступила в клинику с жалобами на резкую слабость, одышку при малейшей физической нагрузке, онемение кончиков пальцев рук, боль в языке.

Гемоглобин	66 г/л
Эритроциты	$1,44 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,4 %
Лейкоциты	$2,8 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	5 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	1 %
сегментоядерные	43 %
лимфоциты	48 %
моноциты	3 %
Тромбоциты	$100 \times 10^9 / \text{л}$

В мазке: анизоцитоз, пойкилоцитоз, мегалобласты, мегалоциты

Гемограмма № 10

Больной С., 38 лет, доставлен в стационар в тяжелом септическом состоянии, которое развилось после удаления зуба.

Гемоглобин	109 г/л
Эритроциты	$3,3 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	2,9 %
Лейкоциты	$36 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0,5 %
эозинофилы	2,5 %
промиелоциты	2 %
миелоциты	2 %
метамиелоциты	7 %
палочкоядерные	9 %
сегментоядерные	52 %
лимфоциты	20 %
моноциты	5 %
Тромбоциты	$80 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 11

Больной В., 38 лет. В течение последнего года стал отмечать повышенную утомляемость, общую слабость.

Гемоглобин	85 г/л
Эритроциты	$3,0 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,7 %
Лейкоциты	$57 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	0 %
сегментоядерные	9 %
лимфобласты	7 %
пролимфоциты	5%
лимфоциты	76 %
моноциты	3 %
Тромбоциты	$160 \times 10^9 / \text{л}$

В мазке: нормохромия, большое количество телец Боткина-Гумпрехта

Гемограмма № 12

Больная Г., 19 лет, студентка, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, головокружение, одышку при ходьбе. При опросе выяснилось, что около месяца назад длительно принимала левомецетин.

Гемоглобин	54 г/л
Эритроциты	$1,8 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,1 %
Лейкоциты	$2,2 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	0 %
сегментоядерные	26 %
лимфоциты	63 %
моноциты	11 %
Тромбоциты	$94 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 13

Мужчина Н., 34 года, альпинист; во время восхождения на вершину у него наблюдались явления головокружения, одышки, мышечной слабости. Были признаки агрессивного поведения, галлюцинации.

Гемоглобин	180 г/л
Эритроциты	$6,3 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	5,5 %
Лейкоциты	$10,25 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	1 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	1 %
сегментоядерные	80 %
лимфоциты	11 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	$400 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 14

Больная Л., 54 года, заболела остро: предъявила жалобы на слабость, повышение температуры, боли в костях. Обнаружено увеличение шейных лимфоузлов и печени.

Гемоглобин	110 г/л
Эритроциты	$2,25 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,1 %
Лейкоциты	$2,7 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0,5 %
нейтрофилы:	
миелобласты	78 %
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	0 %
сегментоядерные	10 %
лимфоциты	7 %
моноциты	4,5 %
Тромбоциты	$410 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 15

У девушки Р., 15 лет, повысилась температура до 40⁰С. На 3-й день заболевания появилась сыпь на коже. Диагноз – корь.

Гемоглобин	115 г/л
Эритроциты	3,36 x 10 ¹² / л
Ретикулоциты	2,0 %
Лейкоциты	16,2 x 10 ⁹ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	1 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	5 %
сегментоядерные	37 %
лимфоциты	50 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	170 x 10 ⁹ / л

Гемограмма № 16

У мальчика С., 12 лет, повысилась температура до 39⁰С, появились боли в костях, слабость.

Гемоглобин	70 г/л
Эритроциты	1,6 x 10 ¹² / л
Ретикулоциты	0,1 %
Лейкоциты	84 x 10 ⁹ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
недифференцированные клетки	95 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	0 %
сегментоядерные	2 %
лимфоциты	3 %
моноциты	0 %
Тромбоциты	60 x 10 ⁹ / л

Гемограмма № 17

У больного Т., 19 лет, после операции аппендэктомии на 3-й день появились сильные боли в животе, повысилась температура до 39,2⁰С. Об-но: язык сухой, живот напряжен, болезнен.

Гемоглобин	102 г/л
Эритроциты	3,5 x 10 ¹² / л
Ретикулоциты	2,0 %
Лейкоциты	17,5 x 10 ⁹ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	0,5 %
нейтрофилы:	
миелоциты	4,5 %
метамиелоциты	16 %
палочкоядерные	39 %
сегментоядерные	32 %
лимфоциты	4,5 %
моноциты	3,5 %
Тромбоциты	110 x 10 ⁹ / л
Токсигенная зернистость нейтрофилов (+ + +)	

Гемограмма № 18

Больная К., рентген-лаборант; работает свыше 15 лет, нарушала технику безопасности. В последний год заметила слабость, стали выпадать волосы.

Гемоглобин	82 г/л
Эритроциты	3,2 x 10 ¹² / л
Ретикулоциты	0 %
Лейкоциты	0,325 x 10 ⁹ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	4 %
лимфоциты	79 %
моноциты	17 %
Тромбоциты	10 x 10 ⁹ / л

Резко выраженный анизоцитоз эритроцитов

Гемограмма № 19

Больной М., 59 лет, болен 12-й год. Жалуется на выраженную слабость, одышку, жжение в языке, чувство онемения в нижних конечностях. Об-но: бледность кожных покровов, гиперемированный язык, тахикардия.

Гемоглобин	40 г/л
Эритроциты	$0,797 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,1 %
Лейкоциты	$3,4 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0,5 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	4 %
сегментоядерные	38 %
лимфоциты	50,5 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	$120 \times 10^9 / \text{л}$

В мазке: анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, мегалобласты, мегалоциты, тельца Жолли, кольца Кебота

Гемограмма № 20

Мальчик Л., 13 лет, заболел остро: повысилась температура, возникли припухлость и боль в паховой области, появились кровоизлияния в коже, носовые кровотечения. Об-но: резкая бледность, увеличены паховые лимфоузлы.

Гемоглобин	47 г/л
Эритроциты	$1,5 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,2 %
Лейкоциты	$93 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	10 %
лимфобласты	62 %
лимфоциты	20 %
моноциты	6 %
Тромбоциты	$40 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 21

Больной У., 32 года, находится в хир. отделении 10-й день после операции в связи с желудочным кровотечением. Об-но: бледность кожных покровов, тахикардия, АД 105/60 мм рт. ст.

Гемоглобин	80 г/л
Эритроциты	$3,0 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$14 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	8 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	6 %
палочкоядерные	16 %
сегментоядерные	53 %
лимфоциты	10 %
моноциты	6 %
Ретикулоциты	18 %
Тромбоциты	$400 \times 10^9 / \text{л}$

В мазке: анизоцитоз эритроцитов, полихроматофилы, оксифильные нормоциты

Гемограмма № 22

Больной Ш., 57 лет, 7-й год лечится по поводу гематологического заболевания. При очередном обострении поступил в больницу.

Гемоглобин	99 г/л
Эритроциты	$3,8 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	1,0 %
Лейкоциты	$2,8 \times 10^9 / \text{л}$
миелобласты	30 %
промиелоциты	12 %
миелоциты	9 %
метамиелоциты	5 %
палочкоядерные	1 %
сегментоядерные	9 %
базофилы	3 %
эозинофилы	10 %
лимфоциты	18 %
моноциты	2 %
Тромбоциты	$80 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 23

Больной Н., 28 лет, находится в хир. отделении по поводу травмы живота с разрывом кишечника. Оперирован. Об-но: симптомы «острого живота»: живот вздут, болезнен, напряжен, $t = 39,8^{\circ}\text{C}$.

Гемоглобин	110 г/л
Эритроциты	$3,5 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	1,2 %
Лейкоциты	$22 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	4,5 %
палочкоядерные	12 %
сегментоядерные	48,5 %
лимфоциты	20 %
моноциты	11 %
Тромбоциты	$340 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 24

Больной Ю., 44 года, поступил в лор-отделение с жалобами на сильные боли в правом ухе, головную боль, озноб. Об-но: гнойные выделения из уха, болезненность при надавливании на сосцевидный отросток, $t = 40,3^{\circ}\text{C}$.

Гемоглобин	80 г/л
Эритроциты	$2,7 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	1,1 %
Лейкоциты	$1,9 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	33 %
сегментоядерные	14 %
лимфоциты	46 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	$260 \times 10^9 / \text{л}$
Токсигенная зернистость нейтрофилов (+ + +)	

Гемограмма № 25

Новорожденный ребенок (до заболевания)	
Гемоглобин	195 г/л
Эритроциты	$5,9 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	3,8 %
Лейкоциты	$16 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	2 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	22 %
сегментоядерные	50 %
лимфоциты	18 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	$300 \times 10^9 / \text{л}$
СОЭ	1 мм/ч

Гемограмма № 25 а

Новорожденный ребенок (после заболевания)	
Гемоглобин	160 г/л
Эритроциты	$5,0 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	5,8 %
Лейкоциты	$36 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	1 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	20 %
сегментоядерные	44 %
лимфоциты	30 %
моноциты	4 %
Тромбоциты	$320 \times 10^9 / \text{л}$
СОЭ	14 мм/ч

Гемограмма № 26

Ребенок 1 год (до заболевания)	
Гемоглобин	140 г/л
Эритроциты	$5,1 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	1,2 %
Лейкоциты	$11 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	4 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	22 %
лимфоциты	63 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	$280 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 26а

Ребенок 1 год (после заболевания)	
Гемоглобин	100 г/л
Эритроциты	$3,5 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	2,1 %
Лейкоциты	$18 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	1 %
метамиелоциты	5 %
палочкоядерные	12 %
сегментоядерные	39 %
лимфоциты	29 %
моноциты	10 %
Тромбоциты	$210 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 27

Ребенок 5 лет (до заболевания)	
Гемоглобин	130 г/л
Эритроциты	$4,8 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,6 %
Лейкоциты	$8 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	42 %
лимфоциты	45 %
моноциты	6 %
Тромбоциты	$380 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 27а

Ребенок 5 лет (после заболевания)	
Гемоглобин	40 г/л
Эритроциты	$1,2 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	2,6 %
Лейкоциты	$0,8 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	0 %
сегментоядерные	11 %
лимфоциты	61 %
моноциты	28 %
Тромбоциты	$80 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 28

Ребенок 5 дней (до заболевания)	
Гемоглобин	170 г/л
Эритроциты	$5,6 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	3,6 %
Лейкоциты	$13 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	42 %
лимфоциты	45 %
моноциты	6 %
тромбоциты	$380 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 28а

Ребенок 5 дней (после заболевания)	
Гемоглобин	140 г/л
Эритроциты	$3,9 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	2,2 %
Лейкоциты	$18 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
метамиелоциты	3 %
палочкоядерные	8 %
сегментоядерные	44 %
лимфоциты	40 %
моноциты	5 %
Тромбоциты	$380 \times 10^9 / \text{л}$
В мазке: микроцитоз эритроцитов, гипохромия	

Гемограмма № 29

Ребенок 5 дней (до заболевания)	
Гемоглобин	170 г/л
Эритроциты	$5,6 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0,6 %
Лейкоциты	$13 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	42 %
лимфоциты	45 %
моноциты	6 %
Тромбоциты	$380 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 29а

Ребенок 5 дней (после заболевания)	
Гемоглобин	42 г/л
Эритроциты	$0,93 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	0 %
Лейкоциты	$3 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	1 %
сегментоядерные	34 %
лимфоциты	60%
моноциты	5 %
Тромбоциты	$380 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 30

Ребенок 1 год (до заболевания)	
Гемоглобин	140 г/л
Эритроциты	$5,1 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	1,2 %
Лейкоциты	$11 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	4 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	22 %
лимфоциты	63 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	$280 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 30а

Ребенок 1 год (после заболевания)	
Гемоглобин	100 г/л
Эритроциты	$2,0 \times 10^{12} / \text{л}$
Ретикулоциты	5,1 %
Лейкоциты	$18 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	5 %
палочкоядерные	12 %
сегментоядерные	39 %
лимфоциты	29 %
моноциты	11 %
Тромбоциты	$20 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 31

Ребенок 5 лет (до заболевания)	
Гемоглобин	130 г/л
Эритроциты	$4,8 \times 10^{12}$ / л
Ретикулоциты	0,6 %
Лейкоциты	8×10^9 / л
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	42 %
лимфоциты	45 %
моноциты	6 %
Тромбоциты	380×10^9 / л

Гемограмма № 31а

Ребенок 5 лет (после заболевания)	
Гемоглобин	67 г/л
Эритроциты	$3,2 \times 10^{12}$ / л
Ретикулоциты	0,2 %
Лейкоциты	$15,8 \times 10^9$ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	1 %
сегментоядерные	34 %
лимфоциты	55 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	380×10^9 / л
В мазке микроцитоз эритроцитов, гипохромия	

Гемограмма № 32

Ребенок 5 лет (до заболевания)	
Гемоглобин	130 г/л
Эритроциты	$4,8 \times 10^{12}$ / л
Ретикулоциты	0,6 %
Лейкоциты	8×10^9 / л
базофилы	1 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
палочкоядерные	3 %
сегментоядерные	42 %
лимфоциты	45 %
моноциты	6 %
Тромбоциты	380×10^9 / л

Гемограмма № 32а

Ребенок 5 лет (после заболевания)	
Гемоглобин	75 г/л
Эритроциты	$2,2 \times 10^{12}$ / л
Ретикулоциты	0,2 %
Лейкоциты	$45,8 \times 10^9$ / л
базофилы	0 %
эозинофилы	0 %
нейтрофилы:	
палочкоядерные	1 %
сегментоядерные	34 %
лимфобласты	58%
лимфоциты	3 %
моноциты	7 %
Тромбоциты	80×10^9 / л

Гемограмма № 33

Ребенок 10 лет (до заболевания)	
Гемоглобин	125 г/л
Эритроциты	$4,9 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$8 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	58 %
лимфоциты	28 %
моноциты	9 %
тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 33а

Ребенок 10 лет (после заболевания)	
Гемоглобин	110 г/л
Эритроциты	$3,6 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$18 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	13 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	5 %
палочкоядерные	12 %
сегментоядерные	48 %
лимфоциты	13 %
моноциты	9 %
тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 34

Ребенок 10 лет (до заболевания)	
Гемоглобин	125 г/л
Эритроциты	$4,9 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$8 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	58 %
лимфоциты	28 %
моноциты	9 %
Тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 34а

Ребенок 10 лет (после заболевания)	
Гемоглобин	125 г/л
Эритроциты	$4,9 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$18 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	17 %
лимфоциты	60 %
моноциты	18 %
Тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 35

подросток 15 лет
(до заболевания)

Гемоглобин	125 г/л
Эритроциты	$4,9 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$8 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	58 %
лимфоциты	28 %
моноциты	9 %
Тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

Гемограмма № 35а

подросток 15 лет
(после заболевания)

Гемоглобин	100 г/л
Эритроциты	$3,2 \times 10^{12} / \text{л}$
Лейкоциты	$18 \times 10^9 / \text{л}$
базофилы	0 %
эозинофилы	3 %
нейтрофилы:	
миелоциты	0 %
метамиелоциты	0 %
палочкоядерные	2 %
сегментоядерные	17 %
лимфоциты	53 %
моноциты	15 %
Тромбоциты	$230 \times 10^9 / \text{л}$

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Лабораторные показатели, характеризующие состояние обмена железа в организме:

- показатели транспортного фонда железа;
- показатели запасов железа.

Показатели транспортного фонда железа:

- сывороточное железо (СЖ);
- общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС);
 - латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС);
 - коэффициент насыщения трансферрина (КНТ).

- **Сывороточное железо (СЖ)** - биохимический лабораторный показатель, отражающий количество негемового железа, находящегося в сыворотке. Негемовое железо сыворотки – железо (Fe^{3+}), входящее в состав трансферрина и ферритина сыворотки. Условно можно считать, что сывороточное железо соответствует количеству железа, связанного с трансферрином.

Возрастные нормативные значения сывороточного железа составляют:

- у новорожденных: 5,0 - 19,3 мкмоль/л;
- у детей в возрасте старше 1 мес.: 10,6 - 33,6 мкмоль/л;
- у взрослых: 11,5 – 30 мкмоль/л.

- **Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)** - биохимический лабораторный показатель, характеризующий общее количество железа, которое может связаться с имеющимся в плазме трансферрином. Косвенно отражает количество трансферрина в плазме. Нормальные значения ОЖСС – 40,6 - 62,5 мкмоль/л.

- **Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС)** - показатель, характеризующий разницу между ОЖСС и уровнем сывороточного железа. В норме равняется 28,8-50,4 мкмоль/л.

- **Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ)** - показатель, отражающий удельный вес сывороточного железа от общей железосвязывающей способности сыворотки:

$$\text{КНТ} = (\text{СЖ} : \text{ОЖСС}) \times 100\%.$$

В норме значения КНТ не должны быть менее 17%. (25-40)

Снижение транспортного фонда железа характеризуется:

- повышением ОЖСС выше 63 мкмоль/л;
- повышением ЛЖСС выше 47 мкмоль/л;
- снижением СЖ менее 14 мкмоль/л;
- снижением КНТ менее 15%.

Показатели запасов железа в организме:

- уровень сывороточного ферритина;
- десфераловый тест.

- **Ферритин сыворотки** - один из наиболее оптимальных показателей для определения содержания запасов железа. В норме его содержание у взрослых составляет 58-150 мкг/л. Является отражением дефицита железа, если уровень существенно снижен (менее 12 мкг/л).

- **Десфераловый тест** – больному в/м вводится 500мг десферала (продукт жизнедеятельности актиномицетов, способный соединяться с железом депо, затем это железо выводится с мочой). В норме в суточной моче содержится 0,6-1,6 мг. При снижении депо железа этот показатель становится равным 0,4 мг и ниже.

Миелограмма взрослых
(Г. И. Козинец и соавт., 1998)

Клеточные элементы	Содержание, %
Недифференцированные бласты	0,1-1,1
Клетки лейкоцитарного ряда	
Миелобласты	0,1-3,0
Промиелоциты	0,5-5,0
Нейтрофильные миелоциты	7,0-20,0
Нейтрофильные метамиелоциты	8,0-18,0
Палочкоядерные нейтрофилы	9,5-23,7
Сегментоядерные нейтрофилы	12,0-24,0
Эозинофильные миелоциты	0,5-4,0
Эозинофильные метамиелоциты	0,1-2,2
Палочкоядерные эозинофилы	0,0-2,0
Сегментоядерные эозинофилы	0,1-5,0
Базофильные миелоциты	0,0-0,1
Базофильные метамиелоциты	0,0-0,3
Палочкоядерные и сегментоядерные базофилы	0,0-0,5
Лимфоциты	6,0-15,0
Моноциты	0,1-2,5
Плазматические клетки	0,0-1,5
Клетки эритроидного ряда	
Проэритробласты	0,2-1,0
Базофильные эритробласты	0,8-3,5
Полихроматофильные эритробласты	7,5-15,0
Оксифильные эритробласты	0,1-1,0
Полихроматофильные нормоциты	6,0-15,0
Оксифильные нормоциты	0,0-1,0
Клетки тромбоцитарного ряда	
Мегакариоциты	0,3-0,5
Количество мегакариоцитов в мкл	50-150
Количество миелокариоцитов в тыс. в 1 мкл	42,0-195,0
Лейко-эритробластическое отношение	2,5:1-4:1

Миелограмма здоровых детей
(Павлова М.П. и др., 1996)

Клетки	Количественный состав клеток			
	до 1 года	1- 4 года	4 - 7 лет	7 - 15 лет
Ретикулярные	0,4 ± 0,1	0,67 ± 0,2	0,85 ± 0,13	1,22 ± 0,13
Бласты	4,1 ± 0,76	2,4 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,5 ± 0,17
Миелобласты	2,2 ± 0,4	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,99 ± 0,2
Нейтрофильные:				
• промиелоциты	1,97 ± 0,3	3,02 ± 0,2	2,03 ± 0,2	2,0 ± 0,2
• миелоциты	8,6 ± 1,6	9,2 ± 0,7	8,7 ± 0,4	10,4 ± 0,95
• метамиелоциты	9,4 ± 1,3	11,7 ± 0,5	10,3 ± 0,7	9,8 ± 0,5
• палочкоядерные	11,1 ± 1,0	12,2 ± 0,8	12,6 ± 0,7	11,8 ± 0,7
• сегментоядерные	11,4 ± 1,9	15,5 ± 1,1	17,9 ± 0,8	18,9 ± 1,1
Эозинофильные:				
• миелоциты	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,1
• метамиелоциты	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
• палочкоядерные	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,05	0,5 ± 0,04	0,4 ± 0,07
• сегментоядерные	1,9 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,96 ± 0,2
Базофилы	0,4 ± 0,08	0,4 ± 0,05	0,38 ± 0,04	0,4 ± 0,1
Лимфоциты	22,6 ± 3,03	17,2 ± 0,98	18,0 ± 1,0	12,7 ± 0,8
Моноциты	4,4 ± 1,0	2,7 ± 0,4	3,4 ± 0,33	3,2 ± 0,3
Плазматические	0,7 ± 0,1	1,07 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,45 ± 0,13
Эритробласты	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,15	0,67 ± 0,1
Пронормоциты	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Нормоциты:				
• базофильные	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,5	3,0 ± 0,3	5,1 ± 0,3
• полихроматофильные	11,4 ± 1,4	8,9 ± 0,7	8,0 ± 0,46	10,5 ± 0,5
• оксифильные	1,4 ± 0,25	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,2	3,0 ± 0,3
Мегакарициты, 10 ⁹ /л	0,14 ± 0,03	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Миелокарициты, 10 ⁹ /л	185 ± 38	187 ± 18	153 ± 13	133 ± 11
Лейко-эритробластическое отношение	4,4(±0,39):1	5,5(±0,43):1	5,4(±0,23):1	4,7(±0,32):1
ИСЭ	0,7 ± 0,04	0,68 ± 0,02	0,71 ± 0,07	0,71 ± 0,04
КМИН	1,06 ± 0,19	0,76 ± 0,06	0,71 ± 0,06	0,71 ± 0,08

Коагулограмма
(Иванов Е.П., 1983, 1991)

Фазы	Тесты	Опасная зона гипокоагуляции	Норма	Опасная зона гиперкоагуляции
I фаза (протромбиназообразование)	Время свертывания по Ли-Уайту, мин (в пробирке):			
	• в несиликонированной	>11	5-10	<4
	• в силиконированной	>25	14-20	≤10
	Аутокоагулограмма, сек:			
	• на 6-й минуте	>13	7-14	≤6
	• на 8-й минуте	>13	7-11	≤6
• на 10-й минуте	>13	7-11	≤6	
АЧТВ (активированное частично тромбопластиновое время), сек	>50	25-35	<28	
Время рекальцификации, сек	>150	60-150	<60	
II фаза (тромбинообразование)	Протромбиновый индекс (II, V, VII, X)	<0,5	0,7-1,1	>1,1
	Протромбин-II, %	<40	80-100	>100
III фаза (фибринообразование)	Фибриноген А, г/л	<1,5	2-4	>4,0
	Фибриноген В	-	-	++ и более
	Этаноловая проба	-	-	+
	Протаминавая проба	-	-	+
Антикоагулянтная система	Тромбиновое время, сек	<12	14-16	>17
	Толерантность плазмы к гепарину, мин	>17	10-16	<9
	Антитромбин III, сек	>69	19-69	<18
Фибринолитическая система	Спонтанный фибринолиз, %	>20	10-20	<9
Посткоагуляционная фаза	Ретракция, %	<28	33-43%	>48
	Фибриназа, сек	<30	33-55	>60
	Гематокрит, %	<0,32	0,4-0,5	>0,55
Клинические проявления		Кровоточивость, ДВС-синдром	Норма	Тромбозы, эмболии, ДВС-синдром

Литература:
(основная)

1. Адо, А.Д. Патологическая физиология / А.Д. Адо, В.В. Новицкий. – Томск, 1994. – 468 с.
2. Адо, А.Д. Патологическая физиология / А.Д. Адо [и др.]; под ред. А.Д. Адо – Москва, 2000. – 574 с.
3. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология / Н.Н. Зайко [и др.]; под ред. Н.Н. Зайко. – Москва, 2006. – 640 с.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. Т.3. Механизмы развития болезней и синдромов. Книга первая «Патофизиологические основы гематологии и онкологии» «ЭЛБИ-СПб» Санкт-Петербург, 2002.- 488 с.
5. Леонова, Е.В. Патофизиология системы крови/ Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт//М., 2009.
6. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология. Курс лекций: учебное пособие / П.Ф. Литвицкий, Н.И. Лосев, В.А. Войнов; под ред. П.Ф. Литвицкого – М.: Медицина, 1997. – 752 с.
7. Максимович, Н. Е. Лекции по патофизиологии в схемах в двух частях.– Гродно, 2007. – Часть I. – С.42-53.
8. Новицкий, В.В. Патофизиология (в двух томах) 4-е изд. Т. 2. / В. В. Новицкий В.В., Е. Д. Гольдберг, О.И. Уразова. – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009. –640 с.

(дополнительная)

10. Абрамов, М.Г. Гематологический атлас. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 344 с.
11. Абдулкадыров, К.М. Гематология. Новейший справочник/ Под ред. Абдулкадырова К.М., М., 2004. – 928 с.
12. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот – Москва, 2001. – 286 с.
13. Бобова Л.П., Кузнецов С.Л., Сапрыкин В.П. Гистофизиология крови и органов кроветворения и иммуногенеза: Учебное пособие. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003. – 157с.
14. Бочков, Н.П. Клеточная терапия в свете доказательной медицины// Клиническая медицина, 2006. - № 10. - С.4-10.

15. Висмонт, Ф.И. Типовые патологические процессы: Практикум / Ф.И. Висмонт, В.В. Касап, С.А. Жадан и др.; под ред. Ф.И. Висмонт. – Минск: БГМУ, 2003. – С.83-97.
16. Владимирская Е.Б., Майорова О.А. и др. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками.- М.: ИД Медпрактика. – М., 2005. - 392 с.
17. Воробьев, А. И. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев (и др.) – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.
18. Воробьев, П.А. Анемический синдром в клинической практике.- М.: Ньюдиамед, 2001. - 168 с.
19. Воробьева, А.И. Руководство по гематологии: В 2 т. / А.И. Воробьева.- 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – Т1. – 448 с.
20. Гарелик, П.В. Компонентная гемотерапия: Учебно-метод. пособие / П.В. Гарелик, И.С. Довнар. – Гродно: ГГМУ, 2000. – 40 с.
21. Голдинберг, Б. М. Пропедевтика клинической трансфузиологии: вопросы и ответы.- Мн. «Право и экономика», 2007. - 375 с.
22. Ермолов, С.Ю. Основы клинической гематологии. Справочное пособие / С.Ю. Ермолов, Ф.В. Курдыбайло, В.Г. Радченко – СПб.: «Невский диалект», 2003. – 304 с.
23. Ершов В.И. Наглядная гематология.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 116 с.
24. Иванов, Е.П. Диагностика нарушений гемостаза / Е.П. Иванов. – Мн.: Беларусь, 1983. – 222 с.
25. Козинец, Г.И. Практическая трансфузиология / Г.И. Козинец. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 552 с.
26. Макшанов, И. Я. Кровозаменители: Метод. рекоменд. для студ. / И. Я. Макшанов [и др.] – Гродно: ГГМИ, 1983. – 32 с.
27. Макшанов, И.Я. Хирургическая операция: расстройства гомеостаза, предоперационная подготовка, послеоперационный период: Учебное пособие / И.Я. Макшанов, П.В. Гарелик, О. И. Дубровщик [и др.]; под ред. И.Я. Макшанова. – М.: Интерпрес-сервис; Книжный Дом, 2002. – 416 с.
28. Кривчик, А. А. Патологические аспекты опухолевого роста / А. А. Кривчик. – Мн.: Вышэйш. шк., 1987. – 143 с.

29. Кривчик, А.А. Патогенез опухолей: (Принципы их профилактики и лечения): Учеб.-метод. пособие / А.А. Кривчик, Ф.И. Висмонт; под ред. А.А. Кривчик. – Минск: БГМУ, 2002. – 22 с.
30. Лобанок Е.С., Белянович Л.М. и др. Эмбриональные стволовые клетки: направленная дифференцировка и возможности терапевтического применения// Медицинские новости, 2006. - №5. - С.7-13.
31. Макшанов, И.Я. Хирургическая операция: расстройства гомеостаза, предоперационная подготовка, послеоперационный период: Учебное пособие / И.Я. Макшанов, П.В. Гарелик, О. И. Дубровщик [и др.]; под ред. И.Я. Макшанова. – М.: Интерпрес-сервис; Книжный Дом, 2002. – 416 с.
32. Мосягина Е.Н., Торубарова Н.А., Владимирская Е.Б. Болезни крови у детей: атлас. – М.: Медицина, 1981. – 179 с.
33. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней крови / А. Н.Огороков. – Москва: Мед. лит. – Т. 4, 2001. – 512 с.
34. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Огороков. – Москва, 2002. – Том 5. – С. 1 – 310 (492 с).
35. Павлова, М.П. Руководство по гематологическим болезням у детей. - Мн., «Вышэйшая школа», 1988. - 272 с.
36. Руксин, В.В. Неотложная кардиология / В.В. Руксин. – СПб.: «Невский диалект», 2000. – 503 с.
37. Руководство по гематологии: в 2-х томах Т. 1./ Под ред. А.И. Воробьева. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 448 с.
38. Руководство по гематологии: в 2-х томах. Т.2. / Под ред. А.И. Воробьева. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 368 с.
39. Руководство по трансфузиологии: В 2 т. Под ред. А.И. Воробьева – 2-е изд. перераб. и доп. - М: Медицина, 1985. - 448 с.
40. Терещенко, И. П. Патологические аспекты злокачественного роста / И. П. Терещенко, А. П. Кашулина. – М.: Медицина, 1983. – 256 с.
41. Уиллоуби, М.. Детская гематология. Перевод с англ. / Под ред. проф. Н.С. Кисляка. – Москва, 1981. – 672 с.
42. Усов, И.Н. Здоровый ребенок: Справочник педиатра / И.Н. Усов. – Мн.: Беларусь, 1984. – 207 с.

43. Ферстрате, М., Фермилен Ж. Тромбозы / М. Ферстрате, Ж. Фермилен. – М.: Медицина, 1986.– 336 с.
44. Чертков А.Я., Фридштейн Т.В. Клеточные основы кроветворения. – М.: Медицина, 1977. – 277 с.
45. Шайн, А. А. Онкология: В 4-х т / А.А. Шайн. – Тюмень: Скорпион, 2000. – 368 с.
46. Шебеко, В.И., Родионов Ю.Я. Курс лекций по патофизиологии// учебное пособие. – Витебск, ВГМУ, 2003. – 631 с.
47. Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. – М. - СПб.: БИНОМ – Невский Диалект, 2007. - 448 с.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	3
ПАТОЛОГИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ.	
КРОВОПОТЕРЯ.....	4
Функции крови.....	5
ПАТОЛОГИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ	6
Характеристика нормоволемий.....	8
Характеристика гиперволемий	9
Характеристика гиповолемий	10
КРОВОПОТЕРЯ.....	11
Классификация кровопотери	11
Патофизиологические эффекты кровопотери.....	13
Факторы, влияющие на исход острой кровопотери.....	21
Геморрагический шок.....	24
Принципы патогенетической терапии кровопотери:	28
Кровь, ее компоненты и основные препараты.....	29
Плазмозаменители естественного происхождения.....	31
Синтетические плазмозаменители.....	32
Солевые (кристаллоидные) растворы.....	33
Хроническая кровопотеря	35
ЭРИТРОЦИТОЗЫ. АНЕМИИ	48
Эритропоэз.....	50
ЭРИТРОЦИТОЗЫ	58
АНЕМИИ	62
Классификация анемий	66
Клинические проявления анемии	67
Постгеморрагические анемии	68
Анемии вследствие недостаточности эритропоэза:	68
Анемии, обусловленные дефицитом факторов образования эритроцитов.....	68
Железодефицитные анемии	68
Железоперераспределительные анемии	75
Порфиринодефицитные анемии.....	76
Витамин В₁₂-дефицитная анемия	77
Фолиеводефицитные анемии.....	81
Другие виды дефицитных анемий	83
Гипо-, а- и метапластические анемии.....	84

Анемии при хронических заболеваниях.....	86
Гемолитические анемии	86
Наследственные гемолитические анемии	91
Приобретенные гемолитические анемии	102
ЛЕЙКОЦИТОЗЫ. ЛЕЙКОПЕНИИ.....	126
Понятие о лейкоцитозе. Виды и функции лейкоцитов.....	127
Лейкоцитоз.....	129
Характеристика количественных и качественных изменений лейкоцитов	142
ЛЕЙКОЦИТОЗЫ	144
Виды и механизмы развития лейкоцитозов	144
Понятие об ядерном сдвиге нейтрофилов.....	149
ЛЕЙКОПЕНИИ	155
ЛЕЙКОЗЫ	171
Этиология и патогенез лейкозов.....	172
Классификация лейкозов	177
Острые лейкозы.....	178
Хронические лейкозы	181
Клинические синдромы при лейкозах.....	184
Лейкемоидные реакции	188
Диагностика лейкозов.....	189
Методика стерильной пункции.....	190
Лечение лейкозов	194
ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА.....	199
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА	201
Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз	202
Роль сосудистой стенки в гемостазе	202
Роль тромбоцитов в гемостазе.....	204
Коагуляционный (плазменный, биохимический) гемостаз	216
Внутренний (плазменный) путь активации свертывания крови	217
Внешний (тканевый) путь активации свертывания крови	220
Антикоагулянтная система	223
Плазминовая (фибринолитическая) система	226
Особенности гемостаза в детском возрасте	229
ГЕМОСТАЗИОПАТИИ.....	230

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ГЕМОСТАЗИОПАТИИ.....	231
Этиопатогенез тромбоза	232
Антифосфолипидный синдром	235
Клинические проявления тромбоза	235
Исходы тромбоза	236
ЭМБОЛИЯ.....	238
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	241
ГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ГЕМОСТАЗИОПАТИИ.....	248
ВАЗОПАТИИ	251
Цинга	252
Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха	253
ГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА	
ГЕМОСТАЗА	255
Тромбоцитопении	255
Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.....	257
Тромботический тромбоцитопенический синдром/ гемолитический уремический синдром (ТТП/ГУС)	258
Тромбоцитопатии.....	259
Лечебная тактика при тромбоцитопении	262
Лечебная тактика при тромбоцитопатии	263
Коагулопатии	263
Коагулопатии, обусловленные нарушением первой фазы свертывания крови	264
Гемофилии	265
Общие принципы терапии	267
Коагулопатии, обусловленные нарушением второй фазы свертывания крови	268
Коагулопатии, обусловленные нарушением третьей и четвертой фаз свертывания крови.....	270
Лечебные мероприятия при геморрагических гемостазиопатиях	271
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ГЕМОСТАЗИОПАТИИ. ДВС-СИНДРОМ.....	272
Патогенез ДВС-синдрома	272
Клиническая картина ДВС-синдрома.....	277

Основные патоморфологические проявления	
ДВС-синдрома	280
Лечение ДВС-синдрома.....	282
ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА	283
Оценка сосудистого компонента гемостаза.....	283
Оценка тромбоцитарного компонента гемостаза	285
Клинико-лабораторная характеристика нарушений	
коагуляционного гемостаза	291
ВОПРОСЫ К ИТОГОВОМУ ЗАНЯТИЮ ПО ТЕМЕ:	
«ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ».....	308
ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ГЕМОГРАММЕ:.	311
ГЕМОГРАММЫ	312
ПРИЛОЖЕНИЯ	330
Литература:	335

Для заметок

Учебное издание

Максимович Наталия Евгеньевна
Маслаков Дмитрий Андреевич
Эйсмонт Казимир Адамович и др.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ
КРОВИ И ГЕМОСТАЗА**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В.А.Снежицкий

Компьютерная верстка А.В.Яроцкая
Корректор Л.С.Засельская

Подписано в печать 05.05.2010. Формат 60x84/8. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 20,0. Уч.-изд. л. 12,6. Тираж **300** экз. Заказ **46 п.**

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.