**ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ**

Кровь - внутренняя среда организма и одна из его интегрирующих систем. В связи с этим различные отклонения в состоянии организма приводят к изменениям в системе крови и наоборот. Именно поэтому при оценке состояния здоровья или нездоровья человека тщательно исследуют параметры, характеризующие кровь (гематологические показатели).

Многочисленные формы патологии и изменения в системе крови рассматривают в рамках нескольких типовых форм патологии и реактивных изменений: объёма крови и Ht; системы эритроцитов; системы тромбоцитов; системы лейкоцитов; системы гемостаза.

**ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЁМА КРОВИ И ГЕМАТОКРИТА**

Общий объём крови принято рассчитывать от массы тела (примерно 6-8%). Так, у взрослого мужчины объём крови составляет около 5 л. При этом 3,5-4 л обычно циркулирует в сосудистом русле и полостях сердца (циркулирующая фракция крови), а 1-1,5 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, лёгких, подкожной клетчатки и других тканей (депонированная фракция). Форменные элементы составляют 36-48% от общего объёма крови. Гематокрит (Ht, или гематокритное число) - отношение объёма форменных элементов крови к объёму всей крови - в норме равен у мужчин 0,41-0,50, у женщин - 0,36-0,44.

**Изменения объёма крови**

• При различных патологических процессах, болезнях и болезненных состояниях может изменяться как общий объём крови, так и соотношение между её форменными элементами и плазмой. В зависимости от общего объёма крови выделяют три группы типовых форм нарушений: нормоволемии, гиповолемии, гиперволемии.

•  В зависимости от уровня гематокрита различают нормоцитемическую (простую), олигоцитемическую и полицитемическую разновидности типовых форм нарушений объёма крови.

**НОРМОВОЛЕМИИ**

Нормоволемии - состояния, характеризующиеся нормальным общим объёмом крови, сочетающимся со сниженным или увеличенным Ht.

Различают олигоцитемические и полицитемические нормоволемии. **Олигоцитемическая нормоволемия**- состояние с нормальным общим объёмом крови при уменьшении количества её форменных элементов (главным образом эритроцитов); сопровождается снижением величины гематокрита ниже нормы.

•  Основные причины: массированный гемолиз эритроцитов, длительное и выраженное угнетение гемопоэза, главным образом, эритропоэза, состояния после острой значительной кровопотери.

•  Проявления: анемия, тромбоцитопения, снижение свёртываемости крови, сочетающееся нередко с геморрагическим синдромом, лейкопения, уменьшение вязкости крови.

**Полицитемическая нормоволемия**- состояние, характеризующееся нормальным общим объёмом крови при увеличении числа её форменных элементов, что сопровождается увеличением Ht выше нормы.

•  Наиболее частые причины: инфузии пациентам фракций форменных элементов крови (эритроцитарной, лейкоцитарной или тромбоцитарной массы), хроническая гипоксия, эритремии.

•  Проявления: увеличение вязкости крови, развитие тромботического синдрома, нарушения микрогемоциркуляции, артериальная гипертензия.

**ГИПЕРВОЛЕМИИ**

Гиперволемии - состояния, характеризующиеся увеличением общего объёма крови и, обычно, изменением Ht.

Различают нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиперволемии.

Проявления гиперволемий. Для гиперволемий характерны увеличение сердечного выброса, повышение уровня АД; существенное увеличение вязкости крови, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, диссеминированное тромбообразование (при полицитемической гиперволемии); расстройства микроциркуляции.

**Нормоцитемическая гиперволемия**

Нормоцитемическая гиперволемия (простая) - состояние, проявляющееся эквивалентным увеличением объёма форменных элементов и жидкой части ОЦК. Ht при этом остаётся в рамках диапазона нормы. **Основные причины:**переливание большого объёма крови, острые гипоксические состояния, длительные значительные физические нагрузки, приводящие к гипоксии.

|  |
| --- |
|  |

**Олигоцитемическая гиперволемия**

Олигоцитемическая гиперволемия (гидремия, гемодилюция) - состояние, характеризующееся увеличением общего объёма крови вследствие возрастания её жидкой части. Показатель Ht при этом ниже нормы. **Основные причины:**избыточное поступление в организм жидкости при патологической жажде или введении в сосудистое русло большого количества плазмозаменителей либо плазмы крови; снижение выведения жидкости из организма в результате недостаточности экскреторной функции почек, гиперпродукции АДГ, гиперосмолярности плазмы крови.

**Полицитемическая гиперволемия**

Полицитемическая гиперволемия - состояние, проявляющееся увеличением общего объёма крови вследствие преимущественного повышения числа её форменных элементов. В связи с этим Ht превышает верхнюю границу нормы. **Основные причины:**

♦ Вторичные полицитемии (например, эритроцитозы при гиперпродукции эритропоэтинов).

♦ Первичная (истинная) полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза) - хронический лейкоз. Заболевание сопровождается значительным эритроцитозом и, как следствие - повышенным Ht.

♦ Хроническая гипоксия любого типа.

**ГИПОВОЛЕМИИ**

**Гиповолемии**- состояния, характеризующиеся уменьшением общего объёма крови и, как правило, нарушением соотношения её форменных элементов и плазмы.

Различают нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиповолемии.

**Нормоцитемическая гиповолемия**- состояние, проявляющееся уменьшением общего объёма крови при сохранении Ht в пределах нормы.

•  **Наиболее частые причины:**острая кровопотеря, шоковые состояния, вазодилатационный коллапс. В двух последних случаях нормоцитемическая гиповолемия развивается в результате депонирования большого объёма крови в венозных (ёмкостных) сосудах и значительного снижения в связи с этим ОЦК.

|  |
| --- |
|  |

•  **Проявления**определяются характером причины, вызвавшей её (кровопотеря, шок, коллапс), а также скоростью и степенью включения механизмов компенсации, направленных на устранение острой гипоксии.

**Олигоцитемическая гиповолемия**- состояние, характеризующееся уменьшением общего объёма крови с преимущественным снижением числа её форменных элементов. Ht при этом ниже нормы.

•  **Наиболее частые причины:**состояния после острой кровопотери, эритропении.

•  **Проявления:**снижение показателя кислородной ёмкости крови, признаки гипоксии, расстройства органно-тканевой и микрогемоциркуляции различной степени.

**Полицитемическая гиповолемия**- состояние, при котором снижение общего объёма крови в организме обусловлено, в основном, уменьшением объёма плазмы. Показатель Ht при этом состоянии выше диапазона нормы.

•  **Наиболее частые причины:**состояния, вызывающие повышенную потерю организмом жидкости (повторная рвота, длительная диарея, полиурия, повышенное и длительное потоотделение, обширные ожоги кожи); состояния, препятствующие достаточному поступлению жидкости в организм (водное «голодание»): отсутствие или невозможность употребления питьевой воды.

•  **Проявления:**нарушения органно-тканевой и микрогемоциркуляции, повышение вязкости крови, агрегация форменных элементов крови и диссеминированный микротромбоз.

**Кровопотеря**

**Кровопотеря**- состояние, характеризующееся утратой организмом части крови.

При этом развивается комплекс патогенных и адаптивных реакций организма, совокупность которых называют состоянием после кровопотери. Это состояние проявляется расстройством жизнедеятельности организма различной степени (в зависимости от величины кровопотери и реактивности организма).

**Кровотечение**(геморрагия) - излияние крови из кровеносных сосудов или полостей сердца во внешнюю среду (внешнее кровотечение) или в полости организма (внутреннее, полостное кровотечение).

|  |
| --- |
|  |

Кровотечение следует отличать от кровоизлияния и гематомы.

•  **Кровоизлияние**- очаговое или диффузное пропитывание тканей (например, подкожной клетчатки, мышц) кровью.

•  **Гематома**- локальное скопление крови в ткани.

При кровоизлиянии и гематоме из сосудистого русла выходит сравнительно небольшой объём крови и существенных расстройств системного кровообращения не наблюдается.

**ЭТИОЛОГИЯ**

**Наиболее частые причины кровопотери**

♦ Нарушение целостности стенок сосудов или сердца при механическом воздействии (например, их разрез или разрыв), гнойном расплавлении или разрушении растущей опухолью, разрыве стенок желудочков или предсердий в зоне инфаркта миокарда или аневризмы.

♦ Значительное повышение проницаемости стенок сосудов, особенно микроциркуляторного русла. Наблюдается при лучевой болезни, экстрамедуллярных очагах кроветворения (например, у пациентов с лейкозами), инфекционных процессах (например, сыпном тифе, сепсисе), авитаминозе C (цинге).

♦ Существенное снижение свёртываемости крови.

**Условия, влияющие на течение и исходы кровопотери**

•  Особенности кровопотери.

♦ Объём потерянной крови. Выход из сосудистого русла до 20% ОЦК, как правило, не опасен и компенсируется вследствие включения экстренных механизмов компенсации. Потеря 25-35% ОЦК сопровождается значительными расстройствами центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции. Потеря 50% и более от общего объёма крови (особенно быстрая) является летальной.

♦ Скорость кровопотери.

•  Снижение активности или содержания факторов свёртывающей или повышение противосвёртывающей и фибринолитической систем может обусловить увеличение скорости и объёма кровопотери.

•  Реактивность организма. Течение и последствия кровопотери в существенной мере зависят от пола (женщины менее чувствительны к кровопотере), возраста (взрослые переносят кровопотерю легче,

|  |
| --- |
|  |

чем дети), текущего состояния организма (при перегревании или охлаждении последствия кровопотери тяжелее, чем при нормальной температуре).

**ПАТОГЕНЕЗ**

На начальном этапе кровопотери снижается ОЦК при сохранении нормального Ht, т.е. развивается нормоцитемическая гиповолемия. В связи с этим уменьшаются приток венозной крови к сердцу, его ударный и минутный выброс. Это приводит к падению АД и, как следствие - перфузионного давления в сосудах органов и тканей. В результате уменьшается транспорт кислорода и субстратов метаболизма из крови к клеткам, а от последних - углекислого газа и продуктов обмена веществ. Развивается капилляро-трофическая недостаточность, интоксикация организма продуктами нарушенного метаболизма, гипоксия. Это, в свою очередь, вызывает расстройства энергетического обеспечения клеток и пластических процессов в них. Нарушается функция органов и тканей, что нередко сопровождается выраженной в большей или меньшей мере недостаточностью их. Существенно расстраивается жизнедеятельность организма в целом. Крайняя степень этих расстройств обозначается как постгеморрагический шок. Нарушение системной гемодинамики и снижение интенсивности биологического окисления в клетках обусловливает активацию адаптивных механизмов.

**Адаптивные механизмы**

К основным адаптивным механизмам компенсации кровопотери относят следующие:

♦ Активация свёртывающей системы крови и процесса тромбообразования.

♦ Сердечно-сосудистая и гидремическая компенсация кровопотери.

♦ Восстановление белкового состава крови (вследствие синтеза в печени) - реакция белковой компенсации кровопотери.

♦ Устранение дефицита форменных элементов крови вследствие активации гемопоэза - клеточная, костномозговая компенсация.

♦ Активация механизмов экстренной и долговременной адаптации к гипоксии (подробнее см. раздел «Адаптивные реакции организма при гипоксии», глава 15).

|  |
| --- |
|  |

**Стадии компенсации кровопотери**

Указанные выше механизмы активируются в разные сроки после кровопотери, в связи с этим выделяют следующие стадии развития процессов её компенсации: сердечно-сосудистую, гидремическую, белко-

восинтетическую и костномозговую. Вместе с тем многие названные процессы чаще протекают в организме не строго последовательно (стадийно), а параллельно, совпадая во времени и, как правило, потенцируя друг друга. Это способствует более быстрой и эффективной ликвидации последствий кровопотери.

•  Сердечно-сосудистая компенсация развивается уже в первые секунды после начала кровотечения. На этой стадии стимулируется работа сердца, изменяется тонус и просвет артериол.

♦ Стимуляция работы сердца проявляется увеличением ЧСС и ударного выброса (как правило), возрастанием сердечного выброса (однако, при значительной кровопотере он может оставаться ниже потребного).

♦ Изменение тонуса и просвета артериол характеризуется развитием феномена «централизации кровотока». Повышение тонуса артериол подкожной клетчатки, кожи, мышц, органов брюшной полости и почек обусловливает также выброс депонированной крови в сосудистое русло и увеличение ОЦК.

На этапе сердечно-сосудистой компенсации отмечается нормоцитемическая гиповолемия.

•  Гидремическая компенсация. В первые же минуты после кровопотери активируются механизмы, обеспечивающие активацию тока жидкости из тканей в сосудистое русло. Инициальный фактор этого феномена - снижение ОЦК. Основное значение при этом имеют вазопрессин (АДГ) и альдостерон.

♦ Гиповолемия стимулирует секрецию АДГ через барорецепторы каротидной области. АДГ усиливает реабсорбцию воды из просвета собирательных трубочек в межклеточное пространство, а также уменьшает клубочковую фильтрацию жидкости. Под влиянием АДГ уменьшается кровоснабжение клеток околоклубочкового комплекса (юкстагломерулярного аппарата), в связи с чем возрастает секреция ими ренина, образование при его участии ангиотензина II. Последний обусловливает повышение тонуса стенок артериол, стимуляцию высвобождения катехоламинов и активацию секреции альдостерона.

|  |
| --- |
|  |

♦ Повышение уровня альдостерона в крови стимулирует также реабсорбцию Na+ в почечных канальцах. Этим обусловлена гиперосмия плазмы крови, что активирует осморефлекс - усиление секреции АДГ импульсами от осморецепторов сосудистого русла.

♦ Одновременно с описанными выше изменениями активируется ток жидкости из клеток в межклеточное пространство (по градиенту осмотического давления), в лимфатические капилляры и далее - в кровь.

На этапе гидремической компенсации (на 2-3-е сутки после кровопотери) наблюдается олигоцитемическая гипоили нормоволемия.

•  Белковая компенсация. Реализуется благодаря активации протеосинтеза в печени и выявляется уже через несколько часов после кровотечения. В последующем признаки повышенного синтеза белков регистрируются в течение 1,5-3 нед и более в зависимости от объёма кровопотери и состояния реактивности организма. В печени синтезируются также прокоагулянты.

•  Клеточная (костномозговая) компенсация. Она активируется смешанной (гемической, циркуляторной, дыхательной) гипоксией, физико-химическими изменениями в тканях и биологических жидкостях (увеличением содержания H+, Na+, продуктов гидролиза АТФ и др.). Указанные и другие отклонения стимулируют синтез эритропоэтина.

**ВИДЫ КРОВОПОТЕРИ**

•  По виду повреждённого сосуда или камеры сердца: артериальная, венозная, капиллярная, смешанная.

•  По объёму потерянной крови: лёгкая (до 25% от ОЦК), средняя (25-35%), тяжёлая (более 35%).

•  По времени начала кровотечения после травмы сердца или сосуда: первичная (кровотечение начинается сразу после травмы), вторичная (кровотечение отставлено во времени от момента травмы).

•  По месту излияния крови: наружная (кровотечение во внешнюю среду), внутренняя (кровотечение в полости тела или кровоизлияние в органы).

|  |
| --- |
|  |

**ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ Этиотропный принцип.**Для прекращения кровопотери (уменьшения её степени) необходимо устранить причину кровопотери - восстановить целостность стенки сосуда или сердца, повысить свёртываемость крови.

**Патогенетический принцип**

•  Для восстановления ОЦК необходимо устранить или уменьшить степень расстройств центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции путём переливания крови, плазмы, плазмозаменителей.

•  Для устранения сдвигов или уменьшения степени водного, белкового и ионного дисбаланса и нарушений КЩР вводят растворы, содержащие белки и ионы в необходимом количестве и соотношении.

**Симптоматический принцип.**Необходимо проводить мероприятия, направленные на нормализацию функций органов и их систем (ССС,

дыхательной системы, почек, печени и др.), нарушенных в результате кровопотери и гипоксии.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ**

Эритроцит - безъядерная клетка диаметром 7<?>8 мкм (нормоцит). Количество эритроцитов: у женщин - 3,9-4,9х1012/л, у мужчин - 4,0-5,2х1012/л. Более высокое содержание эритроцитов у мужчин обусловлено стимулирующим эритропоэз влиянием андрогенов. Продолжительность жизни (время циркуляции в крови) - 100- 120 дней. Разрушение эритроцитов, закончивших жизненный цикл, происходит, в основном, в селезёнке, а также в печени и костном мозге. Форма эритроцита - двояковогнутый диск. Такая конфигурация создаёт наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что обеспечивает максимальный газообмен.

К типовым формам изменений и патологии в системе эритроцитов относятся эритроцитозы, эритропении и анемии.

**Эритроцитозы**

**Эритроцитозы**(эритремии, полицитемии) - состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови выше нормы.

|  |
| --- |
|  |

Различают первичные и вторичные эритроцитозы.

**ПЕРВИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ**

Наиболее часто встречается болезнь Вакеза.

**Патогенез.**В основе механизма развития эритроцитоза при болезни Вакеза лежит увеличение в гемопоэтической ткани количества пролиферирующих опухолевых клеток - предшественниц миелопоэза, усиление миелопролиферативного процесса. Это отмечается не только в костном мозге, но также нередко в селезёнке и печени, колонизируемых клетками-предшественницами миелопоэза. **Проявления**. Эритремия сопровождается существенными изменениями в костном мозге, периферической крови, нарушениями функций ССС и других систем.

• Костный мозг: опухолевая пролиферация миелоидных клеток, ускорение обмена железа, уменьшение массы эритропоэтической ткани костного мозга (постэритремический миелофиброз). Это приводит к развитию на поздних стадиях эритремии анемии и тромбоцитопении.

•  Периферическая кровь: эритроцитоз, ретикулоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилия (с ядерным сдвигом влево до метамиелоцитов и даже миелоцитов), увеличение количества эозинофилов и базофилов, моноцитоз, гиперволемия (полицитемическая), увеличение содержания Hb (обычно до 180-200 г/л), гипохромия эритроцитов (результат отставания синтеза Hb от темпов эритроидной пролиферации).

•  Система кровообращения: развитие артериальной гипертензии, расстройства органно-тканевого кровотока в виде ишемии, венозной гиперемии и стаза, нарушения микроциркуляции, высокая частота тромбоза сосудов, частые геморрагии.

Помимо болезни Вакеза, к первичным эритроцитозам относят ряд семейных наследуемых немиелопролиферативных (т.е. не обусловленных опухолевой трансформацией клеток эритроидного ряда) заболеваний. Все они характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови, гиперволемией и другими признаками истинной полицитемии.

|  |
| --- |
|  |

**ВТОРИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ**

Вторичные эритроцитозы - состояния, являющиеся симптомами других болезней или патологических процессов. Устранение этих болезней или процессов приводит к ликвидации вторичных эритроцитозов без проведения специального лечения. Вторичные эритроцитозы подразделяют на абсолютные и относительные.

**Вторичные абсолютные эритроцитозы**

Вторичные абсолютные эритроцитозы - состояния, характеризующиеся увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови в результате активации эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло.

•  Причина: повышенное образование эритропоэтина или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток.

•  Проявления:

♦ Костный мозг: увеличение числа пролиферирующих клеток эритроидного ростка, возрастание количества эритроидных клеток разной степени зрелости (от эритробластов до ретикулоцитов и эритроцитов).

♦ Периферическая кровь: эритроцитоз и ретикулоцитоз, полицитемическая гиперволемия, увеличение Ht выше нормы, повышение вязкости крови.

В отличие от истинной полицитемии, эритроцитозы, как правило, не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом.

**Вторичные относительные эритроцитозы**

Вторичные относительные эритроцитозы характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови без активации их продукции в костном мозге и повышения их абсолютного числа в крови.

•  Причины:

♦ Снижение объёма плазмы крови (гемоконцентрация) при гипогидратации.

♦ Выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих их (при стрессе, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии).

•  Проявления: повышение Ht (следствие гемоконцентрации), полицитемическая гиперволемия (в основном за счёт эритроцитоза), повышение вязкости крови.

|  |
| --- |
|  |

**Анемии**

**Анемия**- уменьшение общего количества Hb, что сопровождается снижением концентрации Hb в единице объёма крови (за исключением острой кровопотери).

В большинстве случаев анемии сопровождаются и эритропенией. Исключением являются некоторые железодефицитные состояния и талассемии: при них количество эритроцитов может быть нормальным или даже увеличенным.

От анемий следует отличать гидремии - состояния, обусловленные увеличением жидкой части крови (гемодилюция) при нормальном общем содержании в организме Hb и эритроцитов. Концентрация Hb в единице объёма крови при этом снижена, что даёт формальную картину анемии. Однако, в данном случае говорят о ложной анемии, поскольку общее количество Hb в крови не уменьшается. Необходимо помнить о возможности развития так называемой скрытой анемии. Например, при обезвоживании организма у пациентов с анемией происходит «сгущение» крови (гемоконцентрация), при котором в единице её объёма количество Hb может быть нормальным или даже повышенным, несмотря на снижение его общего содержания в организме.

**ВИДЫ АНЕМИЙ**

Анемия - всегда симптом какого-либо конкретного заболевания. Классификационные критерии анемий позволяют дифференцировать их по качественным и количественным параметрам (например, по причине, патогенезу, типу кроветворения и др.).

**Критерии дифференцировки анемии:**

**♦** **Происхождение:**первичные (наследственные, врождённые) и вторичные (приобретённые).

**♦** **Патогенез:**постгеморрагические, гемолитические и дизэритропоэтические.

**♦** **Тип кроветворения:**нормобластные (нормоцитарные) и мегалобластные (мегалоцитарные).

**♦** **Регенераторная способность эритроидного ростка**(ориентируясь на нормальное содержание ретикулоцитов в крови - 5-15%о): регенераторные, гиперрегенераторные, гипорегенераторные, арегенераторные, апластические.

|  |
| --- |
|  |

**♦** **Размер эритроцитов:**нормоцитарные, микроцитарные, макроцитарные, мегалоцитарные.

**♦** **Острота развития:**острые (развиваются в течение нескольких суток) и хронические (наблюдаются в течение нескольких недель или лет).

На практике, при анализе анемических состояний, внимание уделяют также следующим критериям.

**♦** **Степень насыщения эритроцитов гемоглобином**(или содержание сывороточного железа). Объективный критерий оценки - среднее содержание Hb в эритроците. В норме оно составляет 27-33 пикограмма. В повседневной практике наиболее доступный метод определения содержания Hb в эритроцитах - определение цветового показателя. В норме значение цветового показателя - 0,8-1,05 (нормохромия эритроцитов), при значении цветового показателя менее 0,8 говорят об их гипохромии, при цветовом показателе более 1,0 - о гиперхромии *(-хромный*указывает на содержании Hb в эритроцитах).

**♦** **Концентрации гемоглобина.**В зависимости от уровня Hb, различают лёгкую степень анемии (Hb от 80 до 100 г/л), среднюю (Hb от 60 до 80 г/л) или тяжёлую степень (Hb ниже 60 г/л).

В настоящей главе анемии рассматриваются в соответствии с их этиопатогенетической дифференцировкой. В связи с этим они подразделены на постгеморрагические, гемолитические и дизэритропоэтические анемии.

**ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

Анемия может развиться в результате острого или хронического кровотечения.

**Острая постгеморрагическая анемия**

Острая постгеморрагическая анемия - нормохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, возникающая вследствие острой крово-

потери в течение короткого периода времени. Минимальная потеря крови, представляющая опасность для здоровья взрослого человека - 500 мл. Тяжесть клинической картины определяется количеством потерянной крови, скоростью и источником кровотечения. **Причина:**массированное кровотечение из повреждённых крупных сосудов или полостей сердца (травмы и хирургические вмешательства, внематочная беременность, нарушения гемостаза, различные заболевания внутренних органов, сопровождающиеся острым кровотечением).

|  |
| --- |
|  |

**Проявления**

•  Общие признаки анемии (тахикардия, одышка, снижение артериального и венозного давления, бледность кожных покровов и слизистых оболочек). Важный признак острого кровотечения - нарастающее чувство сухости во рту.

•  Периферическая кровь. Изменения носят стадийный характер и зависят от времени, прошедшего после кровотечения.

♦ Первые часы и сутки: нормоцитемическая гиповолемия, уменьшение общего количества циркулирующих эритроцитов. При этом Ht, число эритроцитов, уровень Hb в единице объёма крови остаются в рамках нормальных диапазонов.

♦ 2-3-е сутки после кровопотери: снижение уровня Hb ниже нормы, уменьшение числа эритроцитов в единице объёма крови и падение Ht; сохранение в пределах нормы цветового показателя (в связи с тем, что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся в сосудистом русле до кровопотери), тромбоцитопения (в результате потребления кровяных пластинок в процессе тромбообразования, гемодилюции, а также утраты их при кровопотере), лейкопения (вследствие потери лейкоцитов во время кровотечения и последующей гемодилюции).

♦ 4-5-е сутки после кровопотери: пониженное содержание Hb, эритропения, сниженный Ht; гипохромия эритроцитов - обусловлена отставанием скорости синтеза Hb от темпа пролиферации эритроидных клеток; увеличение числа молодых клеток эритроидного ряда: ретикулоцитов, иногда эритробластов (как результат высокой регенераторной способности костного мозга); тромбоцитопения и лейкопения.

**Лечение**заключается в устранении кровотечения, переливании компонентов крови и коллоидных растворов.

**Хронические постгеморрагические анемии**

•  **Причины:**длительные, повторяющиеся кровотечения в результате нарушения целостности стенок сосудов (например, при инфильтрации в них опухолевых клеток, экстрамедуллярном кроветворении, выраженной венозной гиперемии, язвенных процессах в ЖКТ,

|  |
| --- |
|  |

коже, слизистых оболочках), эндокринопатий и расстройств гемостаза (например, при нарушении сосудистого, тромбоцитарного или коагуляционного механизмов у пациентов с геморрагическими диатезами).

•  **Патогенез и проявления**связаны, в основном, с нарастающим дефицитом железа в организме. Они являются частным вариантом железодефицитных анемий. В связи с этим механизм и проявления хронических постгеморрагических анемий рассматриваются далее в разделе «Дизэритропоэтические анемии».

**ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

Гемолитические анемии - группа заболеваний, характеризующихся снижением средней продолжительности жизни эритроцитов (в норме 120 дней) и преобладанием интенсивности деструкции эритроцитов в сравнении с их образованием. Гемолиз (разрушение эритроцитов) может быть внесосудистым (в селезёнке, печени или костном мозге) и внутрисосудистым.

**Виды гемолитических анемий.**В зависимости от степени замещения разрушенных эритроцитов новыми говорят о компенсированных и некомпенсированных гемолитических анемиях. Гемолитические анемии различают также по этиологическому фактору - идиопатические (причина не выяснена) и вторичные (например, вызванные приёмом ЛС); по форме течения - острые, подострые или хронические; по типу дефекта.

**Этиология**

Гемолитические анемии возникают при дефектах эритроцитов (внутриклеточные факторы) либо под воздействием внешних по отношению к эритроцитам причин (внеклеточные факторы).

•  Внеклеточные факторы. Микроокружение эритроцитов представлено плазмой и эндотелием сосудов. Присутствие в плазме аутоили изоантител, токсичных веществ или инфекционных агентов вызывает изменения стенки эритроцита, что приводит к его разрушению.

•  Внутриклеточные факторы. Внутриклеточные дефекты эритроцитов наследуемы (исключая пароксизмальную ночную гемоглобинурию).

|  |
| --- |
|  |

**Патогенез**

Общий механизм лизиса эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны вследствие:

♦ Повышения проницаемости мембран клеток эритроидного ряда (от проэритробласта до зрелого эритроцита) для ионов и органических веществ.

♦ Утраты клетками эритроидного ряда микро- и макромолекулярных веществ (K+, фосфатов, ферментов и др.).

♦ Избыточного поступления в цитозоль эритроцитов Na+, Ca2+, органических соединений и воды из их органоидов, а также из плазмы крови.

♦ Увеличения осмоляльности внутриклеточной жидкости (за счёт ионов, метаболитов, липидов, углеводов, белков и их соединений).

♦ Гипергидратации эритроидных клеток, их набухания, утраты дискоидной формы, округления (сфероцитоза).

♦ Разрушения эритроидных клеток. Наиболее гидратированные клетки гемолизируются в просвете сосудов (внутрисосудистый гемолиз). Менее гидратированные, но с пониженной способностью к деформации клетки разрушаются в капиллярах тканей, синусах селезёнки, печени, поглощаются и лизируются макрофагами (внутриклеточный гемолиз).

**Проявления гемолитических анемий**разнообразны и в значительной степени определяются конкретным заболеванием. Общие признаки:

♦ костный мозг: увеличение числа клеток эритроидного ростка;

♦ периферическая кровь: эритропения (исключение - талассемия), ретикулоцитоз, повышенный уровень непрямого билирубина, полихроматофилия эритроцитов, пойкилоцитоз.

**Лечение гемолитических анемий**организуется с позиций этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

•  **Этиотропный принцип.**Необходимо устранить (прекратить действие) гемолитических факторов или обеспечить организм факторами, дефицит которых вызвал гемолиз эритроцитов (например, рибофлавином, глутатионом, флавинатом).

•  **Патогенетический принцип**

|  |
| --- |
|  |

♦ Для предотвращения разрушения эритроцитов в селезёнке проводят спленэктомию.

♦ С целью предупреждения (уменьшения степени) повреждения органов и тканей в результате отложения в них избытка железа (гемосидерина) применяют железосвязывающие вещества.

♦ Для уменьшения степени расстройств жизнедеятельности организма, вызванных повреждающим действием гипоксии, переливают компоненты крови (эритроцитарную массу), применяют антиоксиданты (например, витамины E и C).

•  **Симптоматический принцип.**С целью нормализации функций органов и их систем, нарушения которых были вызваны гемолизом эритроцитов и гемосидерозом, корригируют деятельность ССС, почек, печени и других органов и тканей.

**ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

Дизэритропоэтические анемии дифференцируют в зависимости от происхождения.

•  Вызванные преимущественным повреждением стволовых клеток: гипопластические и апластические.

•  Вызванные преимущественным повреждением клеток-предшественниц миелопоэза или эритропоэтинчувствительных клеток в результате:

♦ нарушения синтеза нуклеиновых кислот эритрокариоцитов (мегалобластные);

♦ расстройства синтеза гема;

♦ нарушения синтеза глобинов;

♦ расстройств регуляции деления и созревания эритрокариоцитов.

**Гипопластическая и апластическая анемии**

Гипо- и апластические анемии, развивающиеся в результате преимущественного повреждения стволовых клеток, являются результатом подавления функции костного мозга. По происхождению эти анемии подразделяют на первичные и вторичные.

•  Первичной дизэритропоэтической анемией является анемия Фанкони.

•  Вторичные (приобретённые) гипо- и апластические анемии являются результатом действия одной или нескольких групп факторов: физической (например, ионизирующего облучения), химической (чаще всего ЛС, например, иммунодепрессантов, цитостатиков) или биологической природы (главным образом - вирусов, а также антиэритроцитарных АТ и T-цитотоксических лимфоцитов).

|  |
| --- |
|  |

**Патогенез**

♦ Высокие дозы ионизирующей радиации обусловливают необратимое повреждение и гибель стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения.

♦ Химические и биологические факторы (например, вирусы и ЛС) тормозят синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушают клеточное и физико-химическое их микроокружение, а также провоцируют образование аутоиммунных лимфоцитов или АТ, что ведёт к гибели стволовых клеток.

**Проявления.**Для гипо- и апластических анемий характерны следующие изменения:

•  Костный мозг: уменьшение числа клеток миелоидного ряда, повышение содержания железа в эритрокариоцитах и вне их, увеличение числа лимфоидных клеток (как правило).

•  Периферическая кровь: эритропения, снижение общей концентрации Hb в крови (цветовой показатель обычно в пределах нормы),

часто тромбоцитопения, лейкопения (за счёт гранулоцитов), увеличение содержания железа в плазме крови, анизоцитоз (макроцитоз).

**Анемии вследствие нарушения синтеза ДНК**

Анемии вследствие нарушения синтеза глобиновых ДНК - как правило, гиперхромные макроцитарные анемии с мегалобластным типом кроветворения.

Мегалобластный эритропоэз возникает вследствие нарушения синтеза ДНК в условиях дефицита витамина B12 или фолиевой кислоты, а также при недостаточности метионин синтетазы и дигидрофолатредуктазы. При макроцитарной мегалобластной анемии эритроидный росток костного мозга представляют аномальные эритроидные клетки - мегалобласты.

В эту группу анемий входят В12-дефицитные анемии, а также фолиеводефицитная анемия. Указанные анемии протекают тяжело и трудно поддаются лечению. Поэтому мегалобластные анемии ранее называли пернициозными - злокачественными (в том числе анемию АддисонаБирмера).

**Проявления мегалобластных анемий**

|  |
| --- |
|  |

♦ Костный мозг: наличие мегалобластов, признаки нарушения созревания миелоидных клеток и дегенерации ядер мегалобластов, большое число мегалоцитов.

♦ Периферическая кровь: выраженная эритропения, часто - панцитопения, наличие мегалобластов и мегалоцитов, анизоцитоз (макро- и мегалоциты), пойкилоцитоз, гиперхромия и полихроматофилия эритроцитов, базофильная пунктация эритроцитов, наличие в эритроцитах остатков ядра, билирубинемия.

**Анемии, обусловленные нарушениями обмена железа**

К анемиям, развивающимся при нарушениях обмена железа, относят железодефицитные (сидеропенические) и железорефрактерные (сидероахрестические) анемии.

Дефицит железа в организме развивается, когда потери его превышают 2 мг/сут. Причины:

♦ Увеличение потерь железа при хронических, повторных кровопотерях (желудочных, кишечных, маточных и др.), а также массированных кровоизлияниях.

♦ Возрастание расходования железа при беременности и последующем вскармливании ребёнка.

♦ Снижение поступления железа в организм вследствие общего голодания, значительного уменьшения в рационе продуктов питания, содержащих железо, нарушения всасывания железа в ЖКТ

(всасывается главным образом двухвалентное железо, входящее в состав гема; нарушение этого процесса развивается при хронических гастритах, энтеритах, резекциях желудка и тонкой кишки).

**Железодефицитные анемии**

•  Патогенез железодефицитных анемий

♦ Дефицит железа в плазме крови и клетках организма обусловливает снижение его содержания в митохондриях эритроидных клеток костного мозга.

♦ Это тормозит синтез гема, соединение его с глобином и, следовательно, образование Hb.

♦ Одновременно с этим нарушается синтез и других железосодержащих соединений (как в эритроидных клетках - каталазы, глутатионпероксидазы, так и в клетках паренхиматозных органов - цитохромов, миоглобина, пероксидазы, каталазы и др.).

|  |
| --- |
|  |

♦ Недостаток указанных ферментов в эритроцитах приводит к снижению резистентности к повреждающему действию перекисных соединений, повышенному их гемолизу и укорочению времени циркуляции в крови.

•  Проявления железодефицитных анемий:

♦ Костный мозг: увеличение числа базо- и полихроматофильных эритробластов, уменьшение количества сидеробластов.

♦ Периферическая кровь: эритропения, сидеропения, гипохромия эритроцитов, пойкилоцитоз, анизоцитоз (микроцитоз) эритроцитов, часто лейкопения.

**Железорефрактерные анемии**

Железорефрактерные (порфиринодефицитные, сидеробластные, сидероахрестические) анемии развиваются в результате нарушения включения в гем железа.

Железорефрактерные анемии подразделяют на первичные (наследственные и идиопатические) и вторичные (приобретённые).

•  Первичные железорефрактерные анемии. Проявления:

♦ Костный мозг: повышение числа сидеробластов, уменьшение числа гемоглобинизированных эритробластов, увеличение количества базофильных эритробластов.

♦ Периферическая кровь: умеренная эритропения, анизоцитоз эритроцитов, наличие мишеневидных эритроцитов, гипохромия эритроцитов, пойкилоцитоз эритроцитов, повышение уровня железа в крови.

•  Вторичные (приобретенные) железорефрактерные анемии.

♦ Причины: дефицит витамина В6; хронические интоксикации (соединениями свинца, алкоголем, антимикобактериальным средством изониазидом).

♦ Патогенез. При дефиците витамина B6 нарушаются включение железа в молекулу гема и синтез Hb. В связи с этим увеличивается содержание железа в плазме крови и клетках различных органов. При отравлении свинцом происходит блокада сульфгидрильных групп ферментов синтеза протопорфиринов. Нарушение синтеза гема нередко (особенно при отравлении соединениями свинца) сочетается со снижением скорости образования глобина.

|  |
| --- |
|  |

♦ Проявления зависят от конкретной формы железорефрактерной анемии. Так, для витамин В6-дефицитной анемии характерны незначительное снижение в периферической крови числа эритроцитов, выраженная их гипохромия, анизоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз, наличие единичных мишеневидных эритроцитов, увеличение содержания железа в плазме крови.

**Анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза глобинов**

К анемиям, причиной которых является нарушение синтеза глобинов (гемоглобинопатии), относятся множество заболеваний, в том числе различные виды талассемии, болезнь нестабильного Hb и серповидно-клеточная анемия. **Талассемии**

•  Патогенез талассемий. В связи с тем, что одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, нарушается количественная сбалансированность двух его цепей. «Несбалансированная» (т.е. не имеющая пары) цепь агрегирует и выпадает в осадок в цитозоле эритроидных клеток, в том числе в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови (тельца Хайнца). Клетки, содержащие несбалансированные агрегированные цепи, разрушаются.

•  Проявления талассемий: наблюдается увеличение числа эритроидных клеток и сидеробластов в костном мозге; эритропения, анизоцитоз (микроцитоз), гипохромия эритроцитов и пойкилоцитоз в периферической крови.

**Лечение дизэритропоэтических анемий**направлено на устранение или прекращение действия причинных факторов, вызывающих нарушение пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток (этиотропная терапия); разрыв патогенетических звеньев анемических состояний: гипоксии, гемосидероза, нарушений КЩР (патогенетическое лечение); устранение последствий и неприятных симптомов анемий (симптоматическая терапия).

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ**

|  |
| --- |
|  |

В крови взрослого здорового человека в условиях покоя до приёма пищи содержится 4-9х109/л лейкоцитов. Большое число лейкоцитов находится также за пределами сосудистого русла - в тканях, где они участвуют в реализации реакций иммунного надзора. Типовые изменения в системе лейкоцитов характеризуются сочетанными или парциальными отклонениями по ряду параметров.

•  Отклонение количества лейкоцитов в единице объёма крови: лейкоцитозы, лейкопении.

•  Изменение соотношения количества различных видов лейкоцитов в крови: «цитозы» («филии»), цитопении; сдвиги лейкоцитарной формулы.

•  Изменения биологических свойств лейкоцитов: биохимических, биофизических, структурно-функциональных.

**Типовые изменения количества лейкоцитов в единице объёма крови**

К типовым изменениям количества лейкоцитов в единице объёма крови относятся лейкопении и лейкоцитозы.

И лейкопении, и лейкоцитозы, как правило, не являются самостоятельными заболеваниями, а относятся к реакциям, развивающимся при различных болезнях, патологических процессах и состояниях. Излечение болезни, ликвидация патологического процесса или болезненного состояния приводят к нормализации общего числа, количества отдельных форм лейкоцитов, их соотношения, а также исчезновению признаков дегенерации и не требуют специального лечения. Отклонения количества находящихся в периферической крови лейкоцитов, а также качественные изменения в них в определённой степени позволяют судить о наличии патологического процесса и динамике его течения, т.е. имеют диагностическое значение.

**ЛЕЙКОПЕНИИ**

**Лейкопении**- состояния, характеризующиеся уменьшением количества лейкоцитов в единице объёма крови ниже нормы.

Различают первичные (врождённые или наследственные) и вторичные (приобретённые) лейкопении.

|  |
| --- |
|  |

•  К первичным лейкопениям относятся врождённая алейкия, семейные нейтропении, периодическая наследственная нейтропения, болезнь Костманна и некоторые другие.

•  Причины вторичных (приобретённых) лейкопений:

♦ Физические и химические агенты: ионизирующая радиация; бензол, инсектициды, ЛС (к нейтропении и даже агранулоцитозу могут привести НПВС, антиметаболиты, сульфаниламиды, барбитураты, алкилирующие вещества, противоопухолевые антибиотики и др.).

♦ Биологические факторы: аутоагрессивные Ig и иммуноциты (например, при системной красной волчанке); генерализованные инфекционные процессы (брюшной тиф, грипп, корь, риккетсиозы, гепатиты).

**Механизмы развития лейкопений**

Развитие лейкопений является результатом нарушения или угнетения процессов лейкопоэза, чрезмерного разрушения лейкоцитов в сосудистом русле и органах гемопоэза, перераспределения лейкоцитов в сосудистом русле, потери лейкоцитов организмом, гемодилюции.

•  Нарушение или угнетение лейкопоэза реализуется вследствие:

♦ Генетического дефекта клеток лейкопоэза (например, аномалии генов, контролирующих созревание лейкоцитов).

♦ Расстройства механизмов нейрогуморальной регуляции лейкопоэза (в частности, при гипотиреоидных состояниях, гипокортицизме, снижении уровня лейкотриенов или чувствительности к ним клеток лейкоцитарного ростка гемопоэза).

♦ Недостатка компонентов, необходимых для лейкопоэза (например, белков, фосфолипидов, аминокислот, фолиевой кислоты, цианкобаламина).

•  Чрезмерное разрушение лейкоцитов в сосудистом русле или органах гемопоэза связано с действием:

♦ Проникающей радиации.

♦ Антилейкоцитарных АТ.

♦ ЛС, действующих в качестве гаптенов (сульфаниламиды, барбитураты). Гаптены обусловливают образование АТ, вызывающих агглютинацию и разрушение лейкоцитов.

|  |
| --- |
|  |

•  Перераспределение лейкоцитов (носит временный характер) развивается под влиянием БАВ (хемотаксинов, активаторов адгезии, агрегации, агглютинации и др.), вызывающих скопление или адгезию лейкоцитов в определенных регионах организма и картину лейкопении (ложной) в других.

•  Повышенная потеря лейкоцитов организмом является результатом: острой и хронической кровопотери, плазмо- и лимфоррагии (например, при обширных ожогах, хронических гнойных процессах - остеомиелите, эндометрите, перитоните).

•  Гемодилюционная лейкопения (встречается сравнительно редко) и формируется вследствие:

♦ Гиперволемии (при трансфузии большого объёма плазмы крови или плазмозаменителей).

♦ Тока жидкости из тканей в сосудистое русло по градиенту осмотического или онкотического давления (например, при гиперальдостеронизме, гипергликемии, гиперальбуминемии).

**Проявления лейкопений**

•  Снижение содержания в единице объёма крови лейкоцитов всех направлений дифференцировки (лейкопения) или преимущественно одного из них: лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, базофилов или эозинофилов (лимфоцито-, моноцито-, нейтро-, базоили эозинопения соответственно).

•  Признаки дегенерации лейкоцитов. Они чаще выявляются в нейтрофилах и моноцитах.

♦ Дегенеративные изменения проявляются изменениями контура лейкоцитов (пойкилоцитоз), наличием клеток разного размера (анизоцитоз), сморщиванием или набуханием клеток, появлением вакуолей, токсогенной зернистости и включений в цитоплазме, гиперсегментацией или пикнозом ядер и их разрушением.

♦ Большое число дегенеративных форм лейкоцитов при лейкопении сочетается нередко с уменьшением числа сегментоядерных лейкоцитов и умеренным увеличением содержания палочкоядерных и даже метамиелоцитов (эта картина крови обозначается как дегенеративный ядерный сдвиг влево).

|  |
| --- |
|  |

♦ Если увеличивается число сегментоядерных лейкоцитов с признаками дегенеративных изменений в них без увеличения числа палочкоядерных клеток, то говорят о дегенеративном ядерном сдвиге вправо.

**Значение лейкопении.**При выраженной лейкопении возникает снижение резистентности организма (главным образом, противоинфекционной, а также противоопухолевой).

**ЛЕЙКОЦИТОЗЫ**

**Лейкоцитозы**- состояния, характеризующиеся увеличением числа лейкоцитов в единице объёма крови выше нормы.

**Причины лейкоцитозов**

•  Причинами лейкоцитозов являются эндогенные и экзогенные факторы (и те, и другие могут быть инфекционными и неинфекционными).

•  Природа причинного фактора лейкоцитозов может быть физической (например, периодическое воздействие на организм ионизиру-

ющей радиации в малых дозах); химической (например, алкоголь, умеренный дефицит кислорода во вдыхаемом воздухе, ЛС, стимулирующие пролиферацию клеток); биологической (обычно - микробы, иммунные комплексы Аг-АТ; избыток БАВ, стимулирующих лейкопоэз).

**Механизмы развития лейкоцитозов**

Развитие лейкоцитозов - следствие стимуляции лейкопоэза и выхода лейкоцитов из гемопоэтической ткани в периферическую кровь, перераспределения лейкоцитов в сосудистом русле, опухолевой активации лейкопоэза при лейкозах и гематосаркомах, гемоконцентрации.

•  Усиление нормального лейкопоэза. Причины:

♦ Повышение уровня или активности гуморальных стимуляторов лейкопоэза (например, колониестимулирующих факторов).

♦ Снижение содержания или активности ингибиторов пролиферации лейкопоэтических клеток. В результате увеличивается число пролиферирующих клеток лейкопоэтической ткани, сочетающееся, как правило, с дифференцировкой их в зрелые лейкоциты.

•  Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле носит временный характер и не сопровождается увеличением числа молодых форм лейкоцитов. Наблюдается скопление избытка зрелых лейкоцитов в каком-либо регионе организма под влиянием БАВ. Лейкоцитозы с таким механизмом развития называют относительными. Перераспределительный лейкоцитоз наиболее часто наблюдается после значительной физической нагрузки («миогенный лейкоцитоз»), при шоковых состояниях (при шоке увеличивается число лейкоцитов в крови сосудов лёгких, печени, стенок кишечника, но уменьшается в других регионах тела).

|  |
| --- |
|  |

•  Гиперпродукция опухолевых лейкоцитов при гемобластозах. Причины:

♦ Активация пролиферации гемобластозных клеток (как проявление опухолевого атипизма их деления).

♦ Стимуляция деления нормальных лейкоцитов вследствие появления в организме чужеродных (опухолевых) Аг, лейкопоэтинов, других факторов роста.

•  Гемоконцентрационный лейкоцитоз возникает при гипогидратации организма различного происхождения с развитием гиповолемии. При общем нормальном числе лейкоцитов содержание их в единице объёма крови увеличено. Одновременно повышено в крови и количество других форменных элементов крови.

**Проявления лейкоцитозов.**Увеличение числа всех форм лейкоцитов или отдельных их видов в значительной мере определяется характером причинного фактора.

•  При аллергических реакциях, как правило, происходит преимущественное увеличение в крови числа эозинофилов.

•  При бактериальных инфекциях, как правило, стимулируются миелопоэз и выброс в кровь гранулоцитов, в основном нейтрофилов.

•  При внедрении в организм многих вирусов (например, возбудителей коклюша, гепатита) и некоторых микробов (например, возбудителей туберкулёза, сифилиса, бруцеллёза) происходит преимущественная стимуляция лимфопоэза и увеличение числа лимфоцитов в периферической крови.

•  Некоторые вирусы, бактерии и простейшие (например, вызывающие инфекционный мононуклеоз, краснуху, бруцеллёз, малярию) активизируют моноцитопоэз и мобилизацию моноцитов из костного мозга в кровь с развитием моноцитоза.

**Изменения лейкоцитарной формулы при лейкоцитозах**

Истинные (регенераторные, абсолютные) лейкоцитозы, развивающиеся за счёт усиления пролиферации клеток миелоцитарного ряда, сопровождаются изменениями лейкоцитарной формулы. Изменения лейкоцитарной формулы обусловлены увеличением или уменьшением в периферической крови числа молодых форм миелоцитарных клеток и появлением форм, в норме в ней отсутствующих. В таком случае говорят об изменении соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов - о ядерном сдвиге гранулоцитов (как правило - нейтрофилов) влево или вправо. Применение этих терминов связано с расположением молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) в левой части лабораторного бланка, а зрелых - в правой его части.

|  |
| --- |
|  |

•  Сдвиг влево характеризуется увеличением количества молодых и незрелых форм нейтрофилов.

•  Сдвиг вправо проявляется повышением числа сегментоядерных форм нейтрофилов.

Поскольку при микроскопии мазка крови основным критерием для идентификации разных форм зрелости зернистых лейкоцитов является характер ядра (форма, размер, интенсивность окраски), сдвиги лейкоцитарной формулы обозначают как «ядерные».

•  Сдвиг вправо нередко сочетается с увеличением признаков дегенерации лейкоцитов и уменьшением числа палочкоядерных нейтрофилов.

•  Сдвиг влево. Сдвиги лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево определяются появлением незрелых форм нейтрофилов. Различают гипорегенераторный, регенераторный, гиперрегенераторный и регенераторно-дегенераторный типы сдвига влево.

•  Гипорегенераторный. О нём говорят при увеличении содержания палочкоядерных нейтрофилов выше нормы (более 6%) и умеренном лейкоцитозе (обычно до 10-11х109/л).

♦ Регенераторный. Характеризуется увеличением выше нормы процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, появлением в периферической крови метамиелоцитов и лейкоцитозом до 13-18х109/л.

♦ Гиперрегенераторный (его иногда тоже обозначают как регенераторный). Проявляется значительным увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов, наличием в периферической крови большого числа метамиелоцитов и появлением миелоцитов, увеличением общего числа лейкоцитов до 20-25х109/л.

♦ Регенераторно-дегенераторный. Наблюдается при некоторых инфекциях, хронических гнойных процессах, протекающих со значительной интоксикацией. Характеризуется более или менее выраженным увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов, снижением количества сегментоядерных нейтрофилов (как правило), признаками дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра, увеличением общего числа лейкоцитов.

|  |
| --- |
|  |

•  Индекс ядерного сдвига нейтрофилов. Указанные выше изменения соотношения зрелых и незрелых форм нейтрофилов могут быть оценены количественно - путём расчёта индекса ядерного сдвига. Он отражает отношение суммы процентного содержания всех молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) к их зрелым формам. У здоровых взрослых людей индекс ядерного сдвига колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение его свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево (т.е. об активации лейкопоэза), уменьшение - о сдвиге вправо (т.е. об угнетении лейкопоэза).

**Виды и значение лейкоцитозов**

•  Физиологические лейкоцитозы. К ним относят большую часть лейкоцитозов. Они характеризуются адаптивным характером и адекватностью факторам, вызывающим их. Среди физиологических лейкоцитозов выделяют функциональные и защитно-приспособительные.

♦ Функциональный лейкоцитоз. Обусловлен выполнением организмом определённой функции (например, лейкоцитоз во время беременности, увеличение числа лейкоцитов в крови сосудов кишечника после приёма пищи или мышц после длительной физической работы).

♦ Защитно-приспособительный. Развивается при воспалительных процессах, повреждении клеток и тканей (например, после инфарктов или инсультов, травмы мягких тканей), стрессе. В названных и других подобных случаях лейкоцитоз сопровождается активацией функций лейкоцитов, в том числе фагоцитарной.

•  Патологический лейкоцитоз. Наблюдается при гемобластозах, наиболее часто - при лейкозах. Лейкозные (т.е. опухолевые) лейкоциты характеризуются нарушением их функциональной активности: снижением их способности синтезировать и высвобождать цитокины, реализовывать фагоцитоз. В связи с этим у пациентов с лейкозами снижена эффективность реакций иммунитета, нередко развиваются аллергические реакции и болезни иммунной аутоагрессии.

|  |
| --- |
|  |

**ТИПОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ**

**Лейкоцитарная формула**- численное описание соотношения различных видов циркулирующих в периферической крови лейкоцитов.

Изменения лейкоцитарной формулы являются следствием увеличения или уменьшения содержания отдельных видов лейкоцитов и, в связи с этим - изменения соотношения между ними.

•  **Увеличение**сверх нормы числа определённых видов лейкоцитов обозначают соответствующими терминами: нейтрофилия, базофилия, эозинофилия, лимфоцитоз, моноцитоз.

•  **Уменьшение**ниже нормального диапазона отдельных разновидностей лейкоцитов также обозначают как нейтропения, эозинопения, лимфопения (лимфоцитопения), моноцитопения.

♦ Агранулоцитоз - отсутствие или значительное снижение абсолютного числа всех видов зернистых лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов). Это состояние, как правило, сочетается с лейкопенией.

♦ Термин «базопения» не употребляют, так как и в норме базофилы могут отсутствовать в периферической крови.

**Относительные и абсолютные изменения в лейкоцитарной формуле**

•  Относительные показатели характеризуют изменения содержания того или иного вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле (относительно к 100% лейкоцитам).

•  Реальные (абсолютные) показатели отражают изменения содержания пулов лейкоцитов в единице объёма.

При характеристике изменений состава лейкоцитов необходимо оценивать абсолютное их содержание. Для определения абсолютного количества того или иного вида лейкоцитов в крови рассчитывают эту величину с учётом общего числа лейкоцитов и процентного содержания соответствующих клеток.

Например, содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле составляет 80% (относительная нейтрофилия, в норме - до 68%), а общее содержание лейкоцитов - 1,0х109/л (лейкопения). Тогда абсолютная концентрация нейтрофилов составит

|  |
| --- |
|  |

0,8х109/л (абсолютная нейтропения). Это более чем в два раза меньше 2,0х109/л - нижней границы нормального абсолютного содержания нейтрофилов. **Сдвиги лейкоцитарной формулы**описаны выше.

**Значение.**Анализ лейкоцитарной формулы позволяет определить вид лейкоцитоза или лейкопении по клеточному составу, степень сдвигов в содержании и соотношении отдельных форм лейкоцитов, возможный механизм их возникновения. Так, увеличение общего числа лейкоцитов в сочетании с абсолютной нейтрофилией свидетельствует о регенераторном (истинном) нейтрофильном лейкоцитозе. Если повышение общего числа лейкоцитов сопровождается абсолютной нейтро- и эозинофилией, имеет место регенераторный смешанный - нейтрофильно-эозинофильный лейкоцитоз. Наличие выраженного ядерного сдвига нейтрофилов влево при нейтрофильном лейкоцитозе обычно свидетельствует об истинной (регенераторной) природе этого лейкоцитоза, а отсутствие такого сдвига чаще наблюдается при перераспределительном механизме развития нейтрофильного лейкоцитоза или при нейтрофильной лейкопении.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ**

Изменения в системе тромбоцитов заключаются в увеличении их количества в единице объёма крови выше нормы (тромбоцитозы), уменьшении их числа в единице объёма крови ниже нормального уровня (тромбоцитопении) либо изменении функциональных свойств пластинок (тромбоцитопатии).

**Тромбоцитозы**

**Тромбоцитозы**- состояния, характеризующиеся увеличением числа тромбоцитов в единице объёма крови выше нормы (более 320х109/л).

По механизму развития различают абсолютные (истинные, пролиферативные) и относительные (ложные, непролиферативные) тромбоцитозы, а среди последних выделяют перераспределительные и гемоконцентрационные.

**Абсолютные тромбоцитозы**характеризуются возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования. Причины:

|  |
| --- |
|  |

♦ генные дефекты (например, миелопролиферативный идиопатический тромбоцитоз);

♦ увеличение концентрации или активности стимуляторов тромбоцитопоэза: тромбоспондина, тромбопоэтина, ИЛ3, ИЛ6, ИЛ11;

♦ опухолевая трансформация мегакариобластов под влиянием канцерогенов с последующей интенсификацией тромбоцитопоэза при гемобластозах.

**Относительные тромбоцитозы**не сопровождаются увеличением общего числа тромбоцитов в крови. Причины:

♦ Перераспределение тромбоцитов в различных регионах сосудистого русла. Так, число тромбоцитов увеличивается в участках сосудов с повреждёнными стенками (например, при васкулитах, в первые часы после острой кровопотери).

♦ Гемоконцентрация. Приводит к увеличению относительной массы тромбоцитов (равно как и других форменных элементов) при сниженном объёме плазмы крови.

**Значение тромбоцитозов**

•  Адаптивное. Оно заключается в образовании тромбоцитарного сгустка и, в дальнейшем - тромба (например, при нарушении целостности стенки сосуда); в поддержании оптимального метаболизма в клетках эндотелия и их целостности за счёт выделения при контакте с ними ангиогенных факторов.

•  Патогенное. Оно характеризуются избыточной активацией коагуляции белков крови и процесса тромбообразования с нарушением микроциркуляции в тканях (например, при тромбоцитозе у пациентов с мегакариобластным лейкозом).

**Тромбоцитопении**

**Тромбоцитопении**- состояния, характеризующиеся уменьшением количества тромбоцитов в единице объёма крови ниже нормы (менее 180х109/л).

**Причины.**Тромбоцитопении могут быть вызваны различными факторами физической, химической и биологической природы. **Механизм развития**тромбоцитопений заключается в реализации одного или нескольких из следующих процессов:

♦ Подавления тромбоцитарного ростка гемопоэза.

|  |
| --- |
|  |

♦ Повышенного разрушения тромбоцитов.

♦ Вовлечения тромбоцитов в процесс генерализованного тромбообразования.

♦ Повышенного депонирования тромбоцитов в селезёнке.

**Проявления тромбоцитопений**

•  Костный мозг:

♦ Гиперплазия костного мозга. Проявляется увеличением в нём числа мегакариобластов и мегакариоцитов. Наблюдается при повышенном разрушении тромбоцитов или тромбообразовании.

♦ Гипоплазия костного мозга. Выявляется у пациентов с гемобластозами (лейкозами), лучевой болезнью, метастазами опухолей в костный мозг.

♦ Снижение содержания гликогена и активности ферментов (например, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы) в мегакариобластах и мегакариоцитах, что уменьшает продолжительность жизни тромбоцитов.

•  Периферическая кровь: уменьшение числа тромбоцитов, увеличение их размеров при обычно нормальном количестве эритроцитов, Hb, лейкоцитов; при выраженном геморрагическом синдроме возможно развитие анемии.

•  Система гемостаза.

♦ Снижение концентрации тромбоцитарных факторов свёртыва- ния.

♦ Увеличение длительности кровотечения.

♦ Снижение степени ретракции сгустка крови.

♦ Развитие геморрагического синдрома.

**Терапия тромбоцитопений**

•  **Этиотропный принцип**предусматривает прекращение (уменьшение степени) патогенного действия факторов, вызывающих тромбоцитопению. Для этого проводят спленэктомию и удаляют гемангиомы; защиту от ионизирующего излучения; замену вызывающих тромбоцитопению ЛС; предупреждают попадание в организм веществ, обусловливающих тромбоцитопению (этанола, соединений золота и др.).

•  **Патогенетический принцип.**С целью уменьшения расходования или разрушения тромбоцитов, для активации тромбоцитопоэза, нормализации содержания и активности в крови про- и антиагрегантов проводят трансфузию тромбоцитов, пересадку костного мозга, используют лимфоили плазмаферез (удаление из крови антитромбоцитарных АТ и лимфоцитов), а также иммунодепрессанты, антиагреганты, антикоагулянты.

|  |
| --- |
|  |

•  **Симптоматический принцип.**Для нормализации функций органов и их систем, нарушенных вследствие тромбоцитопении, проводят вливание компонентов и препаратов крови, а также лечение постгеморрагических состояний.

**Тромбоцитопатии**

**Тромбоцитопатии**- состояния, характеризующиеся нарушением свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, коагуляционного) и, как правило, расстройствами системы гемостаза.

Тромбоцитопатиям (в отличие от тромбоцитопений) свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения в тромбоцитах.

**ВИДЫ**

Тромбоцитопатии подразделяют на первичные (наследственные и врож- дённые) и вторичные (приобретённые).

•  Первичные тромбоцитопатии развиваются при генных дефектах. Примеры: болезнь фон Виллебранда, тромбастения Глянцманна, недостаточность тромбоксан A синтетазы.

•  Вторичные тромбоцитопатии развиваются под влиянием различных факторов.

♦ Химические факторы: избыток токсичных продуктов обмена веществ, некоторые ЛС, гиповитаминозы (дефицит аскорбиновой кислоты, цианкобаламина).

♦ Биологические факторы: вещества, образующиеся в опухолевых клетках (они нарушают деление и созревание мегакариоцитов), продукты деградации фибриногена и фибрина (при ДВС-синдроме), повышенное содержание в плазме крови нормальных и аномальных белков при болезни Вальденстрёма и миеломной болезни, высокая концентрация в плазме крови факторов свёр- тывающей системы (например, при переливании больших доз плазмы крови, концентратов прокоагулянтов).

**ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ**

В основе развития как первичных, так и вторичных тромбоцитопатий лежит расстройство одного или нескольких процессов: нарушение синтеза и накопления в гранулах тромбоцитов БАВ; расстройства процессов дегрануляции и высвобождения тромбоцитарных факторов в плазму крови; нарушение структуры и свойств мембран тромбоцитов (мембранопатии).

|  |
| --- |
|  |

Парциальная или сочетанная реализация указанных механизмов обусловливает либо преимущественное нарушение контактной активности тромбоцитов (их агрегацию или адгезию), либо преимущественные расстройства их прокоагулянтных свойств.

**ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ**

•  Геморрагический синдром.

•  Расстройства микрогемоциркуляции: изменения объёма и скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, турбулентный его характер и др.

•  Значительные изменения функциональных свойств тромбоцитов (адгезивных, агрегационных, прокоагуляционных).

•  Дефекты гранул тромбоцитов: отсутствие или уменьшение их числа, нарушение высвобождения их содержимого.

•  Отклонения от нормы размера и формы мегакариоцитов и тромбоцитов.

**ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ**

Лечение тромбоцитопатий представляет сложную задачу, и у многих пациентов (особенно с наследственными и врождёнными формами) проводится в течение всей жизни.

**Этиотропный принцип.**Направлен на прекращение действия факторов физического, химического, биологического характера; лечение болезней, патологических процессов и состояний, вызывающих тромбоцитопатию.

**Патогенетический принцип.**Для предотвращения (уменьшения степени) нарушений адгезивной, агрегационной и прокоагулянтной активности тромбоцитов необходимо введение проагрегантов, прокоагулянтов или антифибринолитических препаратов; применение веществ, стимулирующих «реакцию высвобождения» (АТФ, магния сульфат, магния тиосульфат), а также переливание тромбоцитарной массы, белковых препаратов крови (фибриногена, тромбина и др.). **Симптоматический принцип.**Для нормализации функций органов и тканей, нарушенных вследствие расстройств микрогемоциркуляции, кровотечений и кровоизлияний при тромбоцитопатии, необходимо вводить растворы, нормализующие реологические свойства крови (плазмозаменители, плазму), остановить кровотечение, лечить постгеморрагические состояния.

|  |
| --- |
|  |

**НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА**

**Система гемостаза**- комплекс факторов и механизмов, обеспечивающих оптимальное агрегатное состояние крови.

В узком (прикладном) смысле термин «гемостаз» (от греч. *haima*- кровь, *stasis*- остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения.

•  Система гемостаза включает факторы и механизмы трёх категорий:

♦ обеспечивающие коагуляцию белков крови и тромбообразование (свёртывающая система);

♦ обусловливающие торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс тромбообразования (противосвёртывающая система);

♦ реализующие процессы лизиса фибрина (фибринолитическая система).

•  Биологическая роль системы гемостаза состоит в обеспечении оптимальных реологических свойств крови и реализации процесса гемокоагуляции, адгезии, агрегации и активации форменных элементов крови с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца. Это предотвращает или уменьшает потерю крови организмом.

•  Типовые формы патологии системы гемостаза. Многочисленные нарушения системы гемостаза подразделены на три группы.

♦ Усиление свёртываемости белков крови и тромбообразования - гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома.

♦ Уменьшение свёртываемости белков крови и тромбообразования - гипокоагуляция и развитие геморрагических синдромов.

♦ Фазное нарушение состояния системы гемостаза - тромбогеморрагические состояния (ДВС-синдром).

**Тромботический синдром**

**Тромботический синдром,**или тромбофилия (от греч. *thrombos*- ком, сгусток, *phileo*- люблю) - состояние, характеризующееся чрезмерной (неадекватной) коагуляцией белков крови и тромбообразованием, ведущими к ишемии тканей и органов.

**Основные причины**

♦ Повреждение стенок сосудов и сердца (например, при их механической травме, атерогенезе, васкулитах).

|  |
| --- |
|  |

♦ Патология форменных элементов крови (например, тромбоцитопатии, гемолиз, чрезмерное повышение адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов).

♦ Патология факторов системы гемостаза: абсолютное или относительное преобладание эффектов прокоагулянтных факторов, недостаточность антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при атеросклерозе, СД, гипертонической болезни, эндотоксинемиях, шоковых состояниях).

**Механизмы**гиперкоагуляции и тромботического синдрома:

♦ чрезмерная активация прокоагулянтов и проагрегантов;

♦ увеличение концентрации прокоагулянтов и проагрегантов в крови;

♦ снижение содержания или активности антикоагулянтов и антиагрегантов;

♦ уменьшение уровня или подавление активности фибринолитиков. **Последствия гиперкоагуляции и тромбоза**

•  Нарушения центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции с исходом в инфаркт.

•  Расстройства кровообращения, не завершающиеся инфарктом, но ведущие к ишемии органов и тканей.

**Геморрагические заболевания и синдромы**

**Геморрагические заболевания и синдромы**- патологические состояния, характеризующиеся повышенной кровоточивостью в результате недостаточности одного или несколько элементов гемостаза.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Выделяют наследственные (генетически детерминированные) и приоб- ретённые формы геморрагических заболеваний и синдромов. В большинстве случаев они обусловлены поражением кровеносных сосудов, мегакариоцитов и тромбоцитов, патологией адгезионных белков плазмы крови, факторов свёртывающей системы крови.

•  Дефекты сосудистой стенки:

♦ нарушение структуры стенок сосудов;

♦ васкулиты (геморрагические, инфекционные);

♦ уменьшение толщины сосудистой стенки.

•  Дефицит или дефекты факторов системы гемостаза:

♦ недостаток факторов свёртывающей системы крови;

♦ дефекты антикоагулянтов и фибринолитиков. Геморрагические заболевания и синдромы могут быть вызваны патологией сосудов (вазопатиями), тромбоцитов (тромбоцитопатиями, см. выше), системы гемостаза (коагулопатиями).

|  |
| --- |
|  |

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДОВ**

Типичные заболевания этой группы - болезнь Рандю-Ослера, пурпура Шёнляйна-Геноха, первичные геморрагические васкулиты. **Болезнь Рандю-Ослера**(телеангиэктазия наследственная геморрагическая) - наследственная ангиопатия, проявляющаяся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. **Геморрагический васкулит**(болезнь Шёнляйна-Геноха) - кровоточивость, обусловленная поражением сосудов малого калибра иммунными комплексами и компонентами системы комплемента.

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ**

**НАРУШЕНИЯМИ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ Наследственные коагулопатии**

•  Дефицит компонентов фактора VIII (гемофилия А, болезнь фон Виллебранда).

•  Дефицит фактора IX (гемофилия В).

Это наиболее распространённые наследственные коагулопатии (более 95% случаев).

•  Дефицит других плазменных факторов встречают значительно реже.

**Приобретённые коагулопатии**

•  Синдром ДВС.

•  Дефицит или угнетение активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X) при заболеваниях печени, обтурационной желтухе, дисбактериозах кишечника, передозировке антагонистов витамина К, геморрагической болезни новорождённых.

•  Коагулопатии, связанные с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свёртывания (чаще всего АТ к фактору VIII).

•  Кровоточивость, обусловленная гепаринизацией, введением препаратов фибринолитического (например, стрептокиназы) и дефибринирующего действия.

**Тромбогеморрагические состояния ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЁРТЫВАНИЕ**

**Тромбогеморрагические состояния**характеризуются мозаичной (во времени и по месту преимущественной локализации в организме) сменой фазы гиперкоагуляции (тромбоза) фазой гипокоагуляции (фибринолиза и геморрагического синдрома).

|  |
| --- |
|  |

Клинически наиболее значимым проявлением тромбогеморрагических состояний является диссеминированное внутрисосудистое свёр- тывание (ДВС) крови.

**ЭТИОЛОГИЯ ДВС-СИНДРОМА**

•  Повреждение тканей и высвобождение ими факторов, стимулирующих гемостаз (активируют внешний механизм свёртывания).

♦ Акушерские синдромы: преждевременная отслойка, предлежание и разрывы плаценты; эмболия околоплодными водами, атонические маточные кровотечения, антенатальная гибель плода, плодоразрушающие операции.

♦ Усиленный гемолиз, например, при трансфузии несовместимых компонентов крови, гемолитических анемиях.

♦ Онкологические заболевания.

♦ Массивные повреждения тканей: ожоги, отморожения, синдром длительного раздавливания, огнестрельные ранения.

♦ Острые и подострые воспалительно-деструктивные процессы: панкреонекроз, перитониты, деструктивные пневмонии.

•  Повреждение эндотелия сосудов (это запускает внутренний механизм свёртывания) - расслаивающая аневризма аорты, прогрессирующий атеросклероз сосудов, системные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), острый гломерулонефрит, различные лихорадки и аллергические реакции.

•  Инфекции (бактериальные токсины повреждают эндотелий; продукты жизнедеятельности микроорганизмов, а также медиаторы воспаления активируют тканевые факторы).

**ПАТОГЕНЕЗ**

Массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина активирует свёртывание белков крови и тромбоцитарный гемостаз, что приводит к множественному тромбообразованию (гиперкоагуляционная стадия синдрома ДВС), а затем - к истощению факторов свёртывания (гипокоагуляционная стадия синдрома ДВС).

**Стадия гиперкоагуляции**

Стадия гиперкоагуляции и тромбообразования (гиперкоагуляционнотромботическая стадия) кратковременна. На этой стадии активируются оба пути свёртывания крови - внутренний, активируемый повреждением эндотелия, и внешний, запускаемый тканевыми факторами (например, тромбопластиноподобными веществами, продуктами протеолиза и др.). Внутрисосудистое свёртывание белков крови (включая фибринообразование), а также адгезия и агрегация тромбоцитов приводят к возникновению микротромбов. Тромбообразование обусловливает нарушение микроциркуляции в тканях, что сопровождается развитием гипоксии и нарушением их трофики.

|  |
| --- |
|  |

**Проявления:**гипертромбопластинемия, гипертромбинемия, укорочение времени свёртывания крови, бледность кожи и слизистых оболочек, тахипноэ.

**Стадия гипокоагуляции**

Стадия гипокоагуляции (гипокоагуляционно-геморрагическая фаза) проявляется геморрагическим синдромом. В её основе лежат три основных процесса.

•  Быстрое истощение компонентов свёртывающей системы крови (протромбина и фибриногена), физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S).

•  Снижение содержания тромбоцитов вследствие их потребления тромбами.

•  Усиленный фибринолиз (в ответ на повышенное образование фибрина).

**Основные звенья патогенеза:**

♦ недостаточность антикоагулянтов;

♦ истощение прокоагулянтов, гипофибриногенемия;

♦ значительное потребление тромбоцитов;

♦ прогрессирующее увеличение в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена;

♦ повторная активация калликреин-кининовой системы;

♦ повторный интенсивный фибринолиз. **Проявления:**

♦ критическое падение уровней фибриногена и антитромбина III;

♦ существенное повышение содержания продуктов деградации фибрина;

♦ выраженная тромбоцитопения;

♦ нарастающая кровоточивость;

♦ кровоизлияние в неповреждённые ткани;

♦ полиорганная недостаточность.

**ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ДВС-СИНДРОМА**

Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики. Больного госпитализируют в реанимационное отделение.

**Этиотропное лечение**направлено на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора (например, антибактериальная терапия при сепсисе, устранение акушерской патологии, ликвидация последствий гемолиза эритроцитов).

**Патогенетическое лечение**

•  Коррекция системы гемостаза.

♦ В фазу гиперкоагуляции при отсутствии активного кровотечения применяют антикоагулянты.

♦ При геморрагическом синдроме, сочетающемся с тромбоцитопенией, вводят тромбоцитарную массу.

|  |
| --- |
|  |

•  Восстановление объёма крови (например, физиологическим раствором, компонентами крови).

•  Коррекция газового состава крови и КЩР (ингаляция кислорода, введение буферных растворов).

•  Снижение концентрации в крови иммунных комплексов, продуктов фибринолиза и бактериальных токсинов (с помощью плазмафереза).

**Симптоматическая терапия**имеет целью облегчение состояния пациента. Для этого устраняют неприятные, тягостные ощущения (болевые,

психоэмоциональные и др.), а также проводят мероприятия по устранению недостаточности функции органов и физиологических систем. **Профилактика**повторного развития ДВС - ликвидация или предупреждение возникновения условий, провоцирующих его развитие (терапия основного заболевания, введение гепарина при гиперкоагуляции, повторные трансфузии свежезамороженной плазмы). **Прогноз**во многом зависит от эффективности терапии основного заболевания, своевременности диагностики ДВС-синдрома, адекватности лечебных мероприятий. Летальность при ДВС составляет 40- 60%. Основные причины смерти: острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, кровоизлияние в мозг, надпочечники, острая кровопотеря, приводящая к развитию шока и комы.

**ГЕМОБЛАСТОЗЫ**

**Гемобластозы**- опухоли, возникающие из кроветворных клеток.

Гемобластозы занимают первое место как причина смерти среди всех болезней системы крови.

Гемобластозы подразделяют на **лейкозы**(опухоли, диффузно поражающие гемопоэтические клетки костного мозга), **лимфомы**(внекостномозговые плотные, растущие в виде узла или нескольких узлов, опухоли из лимфопролиферативных кроветворных клеток); миелопролиферативные новообразования **(миеломы).**

Для обозначения конкретных форм лейкоза в клинической практике используют не родовое понятие «лейкоз», а названия конкретных его нозологических форм, каждая из которых подразумевает конкретную программу лечения. Так, согласно МКБ-10, к злокачественным новообразованиям «лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей» относятся болезнь Ходжкина (лимфогранулёматоз), неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы), злокачественные иммунопролиферативные болезни, множественная миелома, лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз), миелоидный лейкоз (миелолейкоз), истинная полицитемия и ряд других опухолей. Для лимфоидных гемобластозов предложена классификация REAL **(R**evised **E**uropian**-A**merican classification of **L**ymphoid neoplasms).

|  |
| --- |
|  |

В клинической литературе лимфомы (растущие вне костного мозга очаговые опухоли из кроветворных клеток) обозначают как гематосаркомы (лимфосаркомы). К гематосаркомам относят также миело-, эритро-, мегакариосаркомы, а также морфологически недифференцируемые гематосаркомы. При метастазировании гематосарком в костный мозг опухолевый процесс приобретает генерализованный характер. Этот феномен обозначают как лейкемизация гематосарком.

**Общая характеристика лейкозов**

**Лейкоз**- системное опухолевое поражение гемопоэтических клеток костного мозга.

В настоящее время для обозначения лейкозов не рекомендуется применять старый, предложенный еще Р. Вирховым, термин «лейкемия» (белокровие) в связи с тем, что к лейкозам относятся, помимо опухолей из лимфо- и миелопоэтических клеток, также и новообразования из клеток эритро- и мегакариоцитарных ростков.

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Причины, факторы риска, а также механизмы развития лейкозов аналогичны таковым для опухолей (см. главу 17 «Опухолевый рост»).

**ОПУХОЛЕВЫЙ АТИПИЗМ**

В основе формирования атипизма лежит процесс опухолевой прогрессии.

**Проявления**опухолевой прогрессии гемобластозов (включая лейкозы):

♦ переход от алейкемической формы к лейкемической;

♦ трансформация из моно- в поликлональные;

♦ формирование устойчивости к антибластомному лечению;

♦ метастазирование;

♦ подавление нормальных ростков гемопоэза;

♦ увеличение числа незрелых и бластных опухолевых клеток в крови;

♦ нарастание клеточного атипизма;

♦ снижение или утрата биохимической специфичности клеток гемобластоза.

**Атипизм роста**

**Костный мозг**

•  Наличие клеток, относящихся к двум качественно разным типам гемопоэза: нормальному и опухолевому.

•  Увеличение числа делящихся гемопоэтических клеток («омоложение» состава гемопоэтических клеток). Это сопровождается нарастанием количества атипичных бластных и молодых нормальных клеток гемопоэтической ткани.

|  |
| --- |
|  |

**Периферическая кровь**

•  Лейкемия (белокровие, от греч. *leukos*- белый, *haima*- кровь) возникает часто, но не всегда, и характеризуется увеличением количества лейкозных клеток различной степени зрелости (бластных, созревающих). В зависимости от общего количества лейкоцитов и наличия бластных клеток в единице объёма крови выделяют четыре формы лейкоза.

♦ Лейкемическая: число лейкоцитов превышает 30х109/л, большое количество бластных форм лейкозных клеток.

♦ Сублейкемическая: количество лейкоцитов выше нормы (но до 30х109/л), большое количество бластных клеток.

♦ Лейкопеническая: число лейкоцитов ниже нормы, сравнительно небольшое количество бластных лейкозных клеток.

♦ Алейкемическая: количество лейкоцитов в диапазоне нормы, бластные клетки отсутствуют. Атипичные лейкоциты, их бластные и молодые формы находят лишь в ткани костного мозга.

•  Лейкемический «провал» (лейкемические «ворота», лейкемическое «зияние»). Выявляется при остром миелобластном лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток и отсутствием одной или нескольких переходных между ними форм клеток гемопоэза.

•  Анемия, тромбоцитопения и снижение свёртываемости крови, а также геморрагический синдром.

**Атипизм обмена**

Атипизм обмена характеризуется отклонением от нормы биохимических характеристик клеток гемобластоза или продуктов их метаболизма. Помимо общих признаков опухолевого атипизма обмена углеводов, белков, липидов, ионов, минералов, КЩР (см. главу 17 «Опухолевый рост»), для лейкозов характерен ряд специфичных признаков.

•  Прекращение синтеза лейкозными клетками отдельных ферментов (например, кислой фосфатазы, миелопероксидазы) и, как следствие - катализируемых или процессов.

|  |
| --- |
|  |

•  Пара- и диспротеинемии. Парапротеинемия возникает при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрёма, болезни Франклина.

**Атипизм структуры.**Характеризуется развитием признаков клеточного (см. главу 17 «Опухолевый рост») и тканевого атипизма (проявляющегося наличием двух типов клеток в гемопоэтической ткани и периферической крови - нормальных и опухолевых). **Атипизм функций.**При лейкозах нарушаются функции как трансформированных (лейкозных), так и нормальных лейкоцитов. Это приводит к существенным нарушениям фагоцитарной активности, механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета. В совокупности указанные нарушения обусловливают развитие иммунодефицита, в том числе снижение противоинфекционной устойчивости и антибластомной резистентности организма.

**ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ**

**Острые лейкозы.**Клеточным субстратом острых лейкозов являются бластные гемопоэтические опухолевые клетки. Острый лейкоз без ле-

чения приводит к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев. При правильном и своевременном лечении прогноз более благоприятен, особенно для детей. Острые лейкозы подразделяют на миелоидные (острый миелолейкоз - ОМЛ), лимфоидные (острый лимфолейкоз - ОЛЛ), монобластные (миеломонобластные), эритромиелобластные и мегакариобластные.

**Хронические лейкозы.**Морфологический субстрат хронических лейкозов - относительно дифференцированные клетки кроветворной ткани. Больные могут жить без лечения в течение нескольких месяцев и лет. Хронические лейкозы подразделяют на миелоидные (хронический миелолейкоз - ХМЛ), лимфоидные (хронический лимфолейкоз - ХЛЛ и волосатоклеточный лейкоз), моноцитарные (миеломоноцитарные), эритроцитарные (истинная полицитемия) и мегакариоцитарные.

|  |
| --- |
|  |

**Острые лейкозы**

**Острые лейкозы**- злокачественные заболевания кроветворной системы, морфологическим субстратом которых являются бластные кроветворные клетки.

Наиболее часто выявляются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

**Частота**острых лейкозов 13,2:100 000 среди мужчин и 7,7:100 000 среди женщин. ОЛЛ чаще развивается в детском возрасте и после 40 лет. Частота ОМЛ одинакова во всех возрастных группах. **Патогенез**острого лейкоза обусловлен опухолевой пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими нарушениями, угнетением нормального кроветворения, выходом бластных клеток в кровь, метастазированием их в другие кроветворные (се- лезёнка, печень, лимфатические узлы) и некроветворные (кожа, ЦНС, яички, лёгкие) органы.

**Виды**

Существенный момент диагностики и последующей терапии любого лейкоза - типирование заболевания у конкретного больного. Критерии типирования лейкозов:

♦ наличие и характер отклонений в генотипе клеток;

♦ изменения иммунного фенотипа клеток;

♦ морфологические особенности лейкозных клеток;

♦ особенности клинического течения лейкоза;

♦ структурные и гистохимические отличия клеток;

♦ наличие и количество незрелых и бластных лейкозных клеток в крови.

**Проявления**

Начало заболевания, как правило, внезапное. Развивается комплекс характерных проявлений:

♦ Анемия.

♦ Снижение резистентности организма к инфекциям.

♦ Геморрагический синдром.

♦ Выраженная интоксикация.

♦ Болезненность костей. Обусловлена опухолевой гиперплазией костномозговой гемопоэтической ткани.

♦ Лимфаденопатия. Возможно увеличение любой группы лимфатических узлов в связи с пролиферацией в них лейкозных клеток.

♦ Увеличение печени и селезёнки. Вызвано метастазированием лейкозных клеток в эти органы и образованием экстрамедуллярных очагов гемопоэза в них.

|  |
| --- |
|  |

♦ Нейролейкемия. Возникновение нейролейкемии является результатом метастазирования лейкозных клеток в оболочки или вещество мозга.

♦ Гипертрофия тимуса. Обусловлена метастазами лейкоза в вилочковую железу.

**Хронические лейкозы ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ**

Большинство (85%) хронических лимфоидных лейкозов (ХЛЛ) возникает из предшественников B-лимфоцитов. Заболеваемость варьирует в различных географических регионах и этнических группах, но болеют, в основном, пожилые люди. Мужчины заболевают вдвое чаще женщин.

**Проявления**

**Стадия 0**ХЛЛ характеризуется лишь лимфоцитозом. Прогноз благоприятный (средняя продолжительность жизни - 10-12 лет).

**Стадия I**манифестируется лимфаденопатией (увеличиваются лимфатические узлы верхней половины тела, в основном шейные, надключичные и подмышечные; они мягкой консистенции).

**Стадия II**проявляется спленомегалией. Прогноз неблагоприятный (пациенты обычно живут 4-7 лет).

**Стадия III**сопровождается развитием аутоиммунной гемолитической анемии.

**Стадия IV**характеризуется возникновением тромбоцитопении (иммуноаутоагрессивного генеза).

**ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ**

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) - миелоидная опухоль, развивающаяся из полипотентной клетки-предшественницы. Её пролиферация и дифференцировка приводит к увеличению числа клеток, представленных (в отличие от острых лейкозов) преимущественно их зрелыми и промежуточными опухолевыми (лейкозными) формами. ХМЛ - наиболее распространённый из всех лейкозов. На него приходится более 20% случаев гемобластозов у взрослых и 5% - у детей.

**Стадии и диагностика хронического миелолейкоза**

**Развёрнутая стадия.**Диагноз устанавливают на основании наличия «немотивированной» природы нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом формулы до миелоцитов и промиелоцитов, выявления «филадельфийской» хромосомы в гранулоцитах, данных анализа пунктата костного мозга.

|  |
| --- |
|  |

**Терминальная стадия.**Для этой стадии характерны появление и интенсивное нарастание признаков подавления нормальных ростков кроветворения - анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом; гранулоцитопения, осложняющаяся инфекцией и некрозами слизистых оболочек.

Важнейшим гематологическим признаком терминальной стадии хронического миелолейкоза является бластный криз - увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и крови (сначала миелобластов, затем - морфологически недифференцируемых бластов). На терминальной стадии более чем в 80% случаев появляются анэуплоидные клоны клеток - кроветворные клетки, содержащие ненормальное число хромосом. Длительность жизни больных на этой стадии чаще не превышает 6-12 мес.

**Лечение лейкозов**

Лечение лейкозов проводят в условиях специализированного гематологического или онкологического отделения при наличии изоляторов (боксов), реанимационного оборудования, отделения переливания крови. Основные направления:

•  **Специфическая химиотерапия.**Направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания. Состоит из нескольких этапов. Различна для отдельных форм лейкозов и проводится по стандартным схемам (в зависимости от результатов типирования заболевания).

•  **Сопутствующая (сопроводительная) терапия.**Её проводят для борьбы с инфекциями, обусловленными агранулоцитозом, для снижения интоксикации при лизисе опухолевых лейкоцитов, для уменьшения побочных токсических эффектов химиотерапевтических препаратов.

•  **Заместительная терапия.**Необходима при угрожающей тромбоцитопении, тяжёлой анемии, нарушениях свертывания крови.

•  **Трансплантация**стволовых кроветворных клеток или костного мозга.

**Лейкемоидные реакции**

Своё название - «лейкемоидные» - эти реакции получили в связи с тем, что изменения в гемопоэтической ткани и в периферической крови напоминают изменения при лейкозах. Однако, лейкемоидные реакции не являются опухолевыми и, следовательно, не могут трансформировать в тот лейкоз, с которым они сходны гематологически («внешне»).

|  |
| --- |
|  |

Лейкемоидные реакции возникают при инфекционных процессах, гиперпродукции регулирующих гемопоэз БАВ, а также при иммунопатологических состояниях. Вследствие изменения (активация либо подавления) нормального гемопоэза и поступления в сосудистое русло форменных элементов крови развивается похожая на лейкозную гематологическая картина:

•  Костный мозг:

♦ Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток (при пролиферативных лейкемоидных реакциях).

♦ Гипоплазия гемопоэтической ткани (при цитопенических формах лейкемоидных реакций).

•  Периферическая кровь:

♦ Наличие бластных и незрелых неопухолевых форм лейкоцитарного, тромбоцитарного или эритроцитарного гемопоэза (при пролиферативных реакциях).

♦ Лейко-, эритро-, тромбоцитопения (при цитопенических лейкемоидных реакциях).

♦ Признаки дегенерации форменных элементов крови. Учитывая, что лейкемоидные реакции всегда являются одним из симптомов какого-либо другого заболевания, они не требуют специфического для них лечения. Излечение основной патологии устраняет признаки и лейкемоидной реакции.