

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии

**Учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии
(Нарушение функций органов и систем)**

для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия»

(Часть 1)

ВОЛГОГРАД - 2018

УДК: 616-092

ББК

Авторы

Л.Н. Рогова, И.А. Фастова, Т.В. Замечник, В.Н. Поветкина, Е.И. Губанова, Н.В. Шестернина, Г.В. Панкова, Т.И. Шепелева.

Рецензенты:

Зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» д.м.н, профессор Е.В. Щетинин

Зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский государственный университет» д.м.н, профессор Каде А.Х.

Печатается по решению ЦМС ВолгГМУ

(протокол № от 2018)

Учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии (Нарушение функций органов и систем) для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия» (Часть 1)/ сост. Л.Н.Рогова, И.А.Фастова И.А., Т.В.Замечник и др.; под общ. ред. Л.Н.Рогова.

Учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии (Нарушение функций органов и систем) для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия» (Часть 1) составлено в соответствии с учебным планом, государственным стандартом, рабочей программой и требованиям к минимуму содержания и базового уровня подготовки. Предлагаемое издание является учебно-методическим пособием для подготовки и проведения практических занятий по патофизиологии, клинической патофизиологии.

Данное пособие включает 5 методических разработок для подготовки и проведения практических занятий по предмету патофизиология, клиническая патофизиология (общая нозология) для студентов 3 курса медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности 31.05.02 «Педиатрия». В пособии изложены методические приемы проведения экспериментов на практических занятиях, современная библиография по темам нарушения функций органов и систем для студентов педиатрического факультета.

Содержание

Предисловие

Занятие 1. «Патологическая физиология красной крови»

Занятие 2. «Патология лейкона»

Занятие 3. «Патологическая физиология красной крови.»

Занятие 4. «Патологическая физиология внешнего дыхания»

Занятие 5. «Контрольная работа»

Рекомендуемая литература

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебно-методическом пособии для студентов по проведению практических занятий по патофизиологии, клинической патофизиологии включены методические разработки к подготовке студентов к проведению практических занятий для специальности: 31.05.02 Педиатрия педиатрического факультета, выполненные преподавателями кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Волгоградского медицинского государственного университета. Пособие составлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом (ФГОС) высшего профессионального образования по направлению подготовки специальности: 31.05.02 Педиатрия, с учётом рекомендаций примерной основной образовательной программы высшего профессионального образования по направлению подготовки специальности: 31.05.02 Педиатрия и примерной (типовой) учебной программы дисциплины (2015 г.).

Методическим указаниям к каждой теме практических занятий предпослан краткий теоретический материал, излагающий основные положения состояния вопроса на современном уровне знаний. Базовые знания об общепатологических процессах, их причинах, функциональных, биохимических и структурных механизмах развития, основных проявлениях и исходах, помогут студенту в проведении патофизиологического анализа профессиональных задач и модельных ситуаций, формировании клинического мышления и рационального действия врача.

Методические разработки к практическим занятиям по патофизиологии, клинической патофизиологии составлены с использованием традиционных для кафедры патологической физиологии ВолГМУ моделей и методических приемов, которые необходимы для получения системных знаний об основных закономерностях патогенеза развития заболеваний, механизмах компенсации при патологии, обеспечивающих поддержание жизни. В заключение практикума приведена современная литература.

В процессе освоения материала и проведения практических занятий студент должен обладать следующими **общекультурными компетенциями (ОК)**:

способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (**ОК-1**),

готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (**ОК-5**).

Выпускник должен обладать следующими **общепрофессиональными компетенциями (ОПК)**:

готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (**ОПК-1**);

способностью к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (**ОПК-9**);

Выпускник должен обладать следующими **профессиональными компетенциями (ПК)**:

медицинская деятельность:

готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патологоанатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (**ПК-5**);

способностью к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем - X пересмотр, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, г. Женева, 1989 г. (**ПК-6**);

научно-исследовательская деятельность:

готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины (**ПК-20**);

способность к участию в проведении научных исследований (**ПК-21**)

В результате изучения дисциплины студент должен:

• Знать:

-понятия этиологии, патогенеза, морфогенеза, патоморфоза болезни, принципы классификации болезней;

-основные понятия общей нозологии;

-функциональные системы организма человека, их регуляцию и саморегуляцию при воздействии внешней среды в норме и при патологических процессах;

-основные закономерности развития и жизнедеятельности организма детей и подростков на основе структурной организации клеток, тканей и органов;

-анатомо-физиологические, возрастно-половые и индивидуальные особенности строения и развития здорового и больного организма ребенка и подростка;

-структурные и функциональные основы болезней и патологических процессов, причины, основные механизмы развития и исходов типовых патологических процессов, нарушений функции органов и систем;

-общие закономерности происхождения и развития жизни, антропогенез и онтогенез человека; законы генетики её значение для медицины, закономерности наследственности и изменчивости в индивидуальном развитии как основы понимания патогенеза и этиологии наследственных и мультифакторных заболеваний у детей и подростков;

- характеристики воздействия физических факторов на организм;

- химико-биологическую сущность процессов, происходящих в живом организме ребенка и подростка на молекулярном и клеточном уровнях;

-механизмы действия буферных систем организма, их взаимосвязь и роль в поддержании кислотно-основного состояния организма;

-роль биогенных элементов и их соединений в живых организмах, применение их соединений в медицинской практике;

- основные метаболические пути превращения углеводов, липидов, аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, роль клеточных мембран и их транспортных систем в обмене веществ в организме человека;

- правила техники безопасности и работы в биологических лабораториях, с реактивами, приборами, животными.

• Уметь:

- пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью Интернет для профессиональной деятельности, производить расчеты по результатам эксперимента, проводить элементарную статистическую обработку экспериментальных данных;

-интерпретировать результаты наиболее распространенных методов функциональной диагностики применяемых для выявления патологии крови, сердца и сосудов, легких, почек, печени и других органов и систем;

-определять и оценивать результаты электрокардиографии; спирографии; термометрии гематологических показателей; отличать в сыворотке крови нормальные значения уровней метаболитов (глюкозы, мочевины, билирубина, мочевой кислоты, молочной и пировиноградной кислот и др.) от патологических изменений и объяснять причины различий;

-трактовать данные энзимологических исследований сыворотки крови; обосновать характер патологического процесса и его клинические проявления, принципы патогенетической терапии наиболее распространенных заболеваний;

-самостоятельно формулировать выводы на основе поставленной цели исследования, полученных результатов и оценки погрешностей;

- прослеживать возможности использования результатов исследования и применения изучаемого вопроса в профилактике заболеваний и патологии;
- анализировать вопросы общей патологии и оценивать современные теоретические концепции и направления в медицине;
- пользоваться физическим, химическим и биологическим оборудованием;
- работать с увеличительной техникой (микроскопами, оптическими и простыми лупами).

• **Владеть:**

- базовыми технологиями преобразования информации: текстовые, табличные редакторы, поиск в сети Интернет;
- понятием ограничения в достоверности и специфику наиболее часто встречающихся лабораторных тестов;
- навыками постановки предварительного диагноза на основании результатов биохимических исследований биологических жидкостей человека;
- простейшими медицинскими инструментами (зажим, пинцет, скальпель, расширитель, зонд и т.п.),
- методами изучения наследственности у человека (цитогенетический метод, генеалогический метод, близнецовый метод).

Занятие 1.«Патологическая физиология красной крови»

Цель: Изучить количественные и качественные изменения в системе эритрона при патологии.

План выполнения работы:

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Общее понятие об эритроне, эритропоэзе и эритродиерезе
2. Качественные и количественные изменения в системе эритрона.
3. Виды эритроцитозов. Причины и механизмы их развития.
4. Основные принципы классификации анемий.
5. Этиология и патогенез постгеморрагических анемий.
6. Этиология и патогенез железодефицитных анемий. Понятие о сидероахрестических анемиях.
7. Этиология и патогенез В₁₂-фолиеводефицитной анемии.
8. Этиология и патогенез гемолитических анемий.
9. Понятие о наследственных и врожденных анемиях.
10. Понятие об аллергических и аутоиммунных формах анемии.

Часть 2 –(1 часа)

Выполнение практической части занятия, оформление протокола.

Цель Части 2: Изучить количественные и качественные изменения при патологии красной крови.

Опыт 1. Подсчет количества эритроцитов при постгеморрагической анемии.

Методика: Постгеморрагическая анемия воспроизводится у кролика повторным кровопусканием. Кровь для подсчета эритроцитов набрать из краевой вены уха кролика после прокола ее иглой. Кровь набрать в красный меланжер до метки 0,5 и довести физиологическим раствором до метки 101. Меланжер встряхивать в течение 2 мин, на 1/3 содержимое удалить и заправить сетку камеры Горяева. Подсчет эритроцитов произвести в 5 расчерченных больших квадратах по диагонали с использованием формулы:

$$\mathcal{E} = \frac{ax4000x200}{80}$$

где a — количество эритроцитов в пяти больших квадратах;

4000 — количество малых квадратов, объем которых составляет 1 мм³

200 — степень разведения крови;

80 — количество сосчитанных малых квадратов.

Сформулировать вывод об изменении содержания эритроцитов при постгеморрагической анемии.

Опыт 2. Подсчет количества ретикулоцитов при постгеморрагической анемии.

Методика: Исследуются готовые мазки крови, окрашенные бриллиант-крезилбау. Мазок рассмотреть под микроскопом, объектив иммерсионный, окуляр Х7. Ретикулоциты отличаются от эритроцитов наличием в их протоплазме синего цвета сеточки. Подсчитать 1000 эритроцитов, отметить, сколько из них ретикулоцитов.

Сделать вывод о содержании ретикулоцитов при постгеморрагической анемии.

Опыт 3. Изучение морфологической картины крови при постгеморрагической анемии.

Методика: Изучить готовый мазок крови под иммерсией. Зарисовать клетки крови, характерные для данного вида анемии.

Опыт 4. Изучение морфологической картины крови при гемолитической анемии.

Методика: Изучить готовый мазок крови под иммерсией. Зарисовать клетки крови, характерные для данного вида анемии.

Опыт 5. Изучение мазков крови больного В₁₂-фолиеводефицитной анемии.

Методика: Изучить готовый мазок крови под иммерсией. Зарисовать клетки.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

1. Общее понятие об эритрононе, эритропозе и эритродиерезе

Понятие «эритронон» введено английским терапевтом Каслом для обозначения массы эритроцитов, находящихся в циркулирующей крови, в кровяных депо и костном мозге.

Принципиальная разница между эритроном и другими тканями организма заключается в том, что разрушение эритроцитов осуществляется преимущественно макрофагами за счет процесса, получившего наименование «эритрофагоцитоз». Образующиеся при этом продукты разрушения и в первую очередь железо используются на построение новых клеток. Таким образом, эритронон является замкнутой системой, в которой в условиях нормы количество разрушающихся эритроцитов соответствует числу вновь образовавшихся.

Эритропоз - (erythropoiesis, erythrogenesis) - процесс образования эритроцитов, который обычно протекает в кроветворной ткани костного мозга. Исходным предшественником эритроцита является кроветворная стволовая клетка, а морфологически идентифицируемым предшественником, выявляемым в ходе микроскопического исследования, является проэритробласт. Он делится, проходя через ряд стадий в ходе своего созревания; на этих этапах эти клетки называются соответственно базофильными, полихроматофильными эритробластами и нормобластами, причем последние в конце концов теряют свое ядро и превращаются в зрелый эритроцит.

Схема эритропоза: стволовая клетка крови (СКК) -> полипотентный предшественник миелопоэза (КОК-ГЭММ) -> взрывообразующая единица эритропоза (ВОЕ-Э) -> унипотентный предшественник эритропоза (КОК-Э) -> проэритробласт -> базофильный, полихроматофильный, оксифильный эритробласт -> ретикулоцит -> эритроцит.

Нейрогуморальная регуляция эритропоза.

- Необходимо полноценное питание с достаточным поступлением с водой и пищей железа. В костный мозг оно также поступает из разрушенных эритроцитов. Железо является лимитирующим фактором. При его недостатке развивается железодефицитная анемия.

- Эритропоэтины - образуются во многих органах (селезенке, печени, костном мозге, слюнных железах), но больше всего в почках. Основной пусковой механизм - гипоксия (массивные кровопотери, гемолитические состояния). Они оказывают непосредственное влияние на клетки-предшественники эритроидного ряда (КОЕ-Э) и эритроциты. Действие эритропоэтинов опосредуется через цАМФ, изменение концентрации которого в эритропоэтинчувствительных клетках (клетках- мишенях) стимулирует синтез Hb и пролиферацию эритроидных клеток.

- Интерлейкины (ИЛ) - соединения, синтезируемые моноцитами, макрофагами, лимфоцитами и другими клетками. В особенности значение имеют ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-12.

- Фактор некроза опухолей (ФНО) - выделяется активированными макрофагами. Стимулирует фибробласты и энделиальные клетки, которые усиленно продуцируют т. н. белковый фактор Стила, способствующий дифференцировке полипотентной стволовой клетки (ПСК).

- Антианемический фактор Кастла - комплекс витамина В12 (внешний фактор) и гастромукопротеида в желудке (внутренний фактор). Этот комплекс поступает в печень, а из нее в костный мозг. Кроме желудка в этом процессе участвует и кишечник.

- Аскорбиновая кислота - способствует всасыванию железа в кишечнике, переводя его из Fe^{+++} в Fe^{++} и сохраняя его растворимость в кислой и щелочной среде. Его всасыванию в слизистой оболочке кишки способствует белок-переносчик железа - трансферрин.

- Эритроцитарный кейлон - вырабатывается и выделяется зрелыми эритроцитами. Оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз.

- Продукты распада эритроцитов - стимулируют кроветворение.

- Гормоны. Андрогены повышают, а эстрогены понижают эритропоэз. Этим, возможно, объясняется различие в содержании эритроцитов в крови мужчин и женщин. Гормоны, изменяющие потребление O_2 , влияют на эритропоэз.

- Витамины. В2 - необходим для образования липидной стромы эритроцитов. В6 - стимулируют синтез гема. В7 (фолиевая кислота) - оказывает сходное с витамином В12 действие.

- Роль нервной системы. Раздражение нервов, идущих к костному мозгу, усиливает эритроцитоз. Действие нервных и гормональных факторов на красный костный мозг осуществляется через эритропоэтины. Роль КГМ. Можно выработать условный рефлекс (при сочетании условного раздражителя и "подъема" на высоту в барокамере).

Причины нарушения эритропоэза на различных этапах представлены на рис 1.

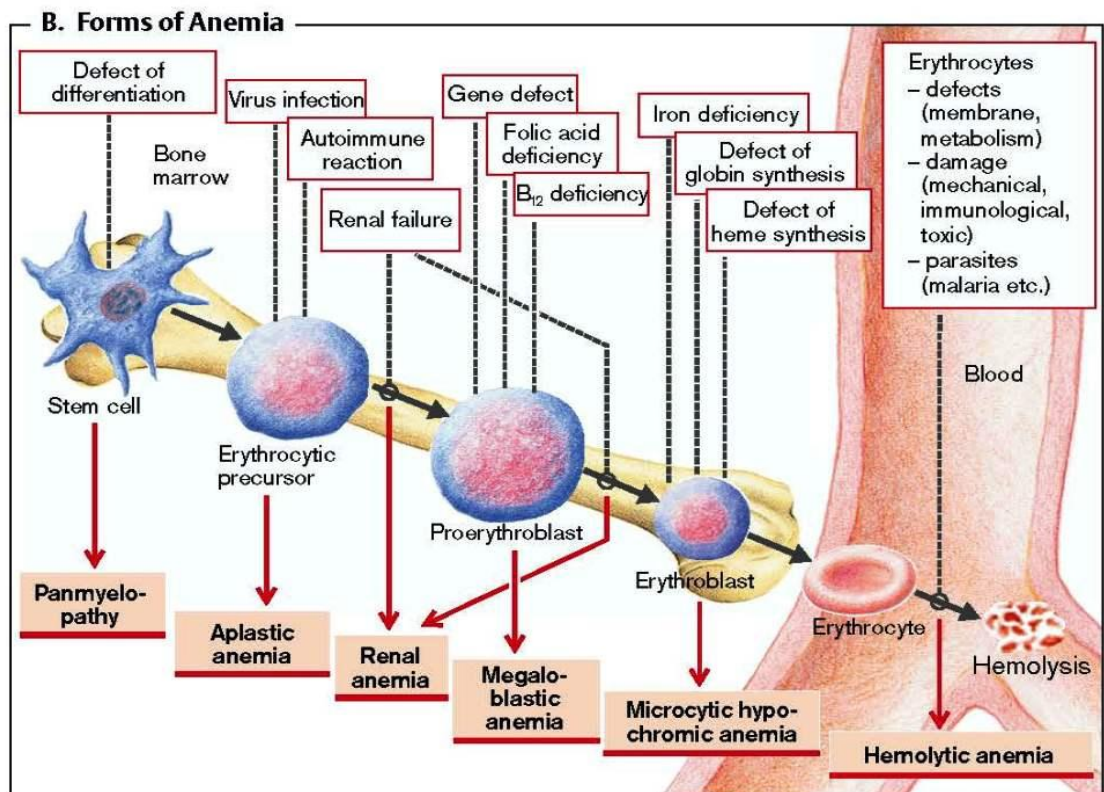


Рисунок 1. Формы анемии в зависимости от уровня нарушения эритропоэза.

Эритродиерез (erythrodiæresis; эритро- + греч. diæresis разделение, разъятие) — физиологический процесс разрушения эритроцитов.

Естественная гибель эритроцита (эритродиерез) происходит спустя 90-120 дней после его рождения в сосудистых пространствах ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в синусоидах селезенки и значительно реже непосредственно в кровеносном русле.

Устойчивость эритроцита к различным воздействиям внутренней среды обусловлена как структурными белками клеточной мембраны (спектрин, анкирин, белок 4,1 и др.), так и ее ферментным составом, кроме того, нормальным гемоглобином и физиологическими свойствами крови и других сред, в которых циркулирует эритроцит.

При нарушении свойств эритроцита или изменении среды его пребывания, он преждевременно разрушается в кровеносном русле либо в ретикулогистиоцитарной системе различных органов, прежде всего селезенки.

Разрушение эритроцитов происходит 3 путями: фрагментоз эритроцитов в результате травматизации при движении по сосудам, фагоцитоз клетками мононуклеарной фагоцитарной системы (МФС), гемолиз.

Количество разрушенных эритроцитов равно количеству вновь образованных (саморегуляция).

2. Качественные и количественные изменения в системе эритрона.

Изменения эритроцитов могут быть количественными (уменьшение, увеличение числа) и качественными (изменение величины, формы, окраски, появление включений).

Различают регенеративные формы эритроцитов, появление которых в периферической крови свидетельствует о хорошей или повышенной кроветворной функции костного мозга, и дегенеративные, являющиеся показателем извращенного, нарушенного кроветворения. Регенеративные формы эритроцитов появляются в периферической крови после острой кровопотери, при остром гемолитическом кризе, успешном лечении целого ряда анемий.

Об усилении процессов регенерации свидетельствуют:

- появление ядерных предшественников эритроцитов — нормобластов (нормоцитов) полихроматофильных и оксифильных;
- увеличение количества полихроматофилов — полихроматофилия;
- увеличение содержания ретикулоцитов (норма — 0,2–1,0 %) — ретикулоцитоз. Ретикулоциты в 500 раз сильнее, чем эритроциты, проявляют сродство к трансферрину (переносчик железа). Они восстанавливают транспорт железа в костный мозг.

Количество ретикулоцитов периферической крови служит важным показателем функционального состояния костно-мозгового эритропоэза, регенераторных возможностей эритрона, поскольку повышенное поступление ретикулоцитов из костного мозга обычно сочетается с усилением физиологической регенерации эритроцитов. Однако иногда повышенный периферический ретикулоцитоз является признаком повышенного не эритропоэза, а эритропедеза — диапедеза эритроцитов из костного мозга в циркулирующую кровь (например, при раздражении костного мозга раковыми метастазами): поэтому, оценивая периферический ретикулоцитоз, следует иметь в виду, что он имеет положительное значение лишь тогда, когда он преходящ и предшествует повышению количества эритроцитов. Ретикулоцитоз, который держится длительно и не сопровождается повышением количества эритроцитов, не исключает гипопластическое состояние костного мозга.

Таблица 1
Дегенеративные формы эритроцитов.

Название и описание клетки	Клиническое проявление
1. Изменение размеров (анизоцитоз) - обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии	
Микроцит.	При железодефицитных анемиях и талассемии
Макроцит (круглой или овальной формы).	При мегалобластных анемиях, алкогольных поражениях печени, после спленэктомии
Мегалоцит.	При мегалобластических анемиях
2. Изменения формы (пойкилоцитоз, часто сочетается с анизоцитозом)	
Пойкилоциты. Клетки причудливой формы — вытянутые, грушевидные, сферические и др.	При мегалобластных, железодефицитных анемиях, талассемии, ожогах и др.
Сфероцит, может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует.	При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях, при которых мембрана эритроцита удаляется в селезёнке или РЭС, а количество гемоглобина остается постоянным
Эхиноцит — зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа	При уремии, раке желудка, пептической язве, осложнённом кровотечением, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда — артефакт
Дегмацит («надкусанная» клетка). Эритроцит выглядит так, будто его надкусили	При дефиците Г-6-ФДГ; нестабильности гемоглобина, при удалении телец Гейнца с частью мембраны и гемоглобина в РЭС
Шистоцит (каскаобразная клетка, фрагментированная клетка)	При гемолитических анемиях любой этиологии с внутрисосудистым гемолизом
Дрепаноцит — серповидная клетка	При серповидноклеточной анемии
Овалоцит (эллиптоцит). Клетка овальной или удлинённой формы. Бледность в центре не видна. Аномалии гемоглобина или мембраны приводят к изменению формы клетки	При наследственном эллиптоцитозе (овалоцитозе), талассемии, мегалобластической анемии, дефиците железа
Кодоцит (тороцит) — мишеневидный эритроцит, колоколоподобная клетка. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на	При талассемии, дефиците железа, после удаления селезёнки, болезнях печени. Осмотическая резистентность клеток

две соединенные мексиканские шляпы	повышена, что обусловлено утолщением мембраны
Пузырчатая клетка. Выглядит так, будто на её поверхности имеется пузырёк или волдырь	При иммунной гемолитической анемии. Механизм образования не ясен
3. Внутриклеточные включения в эритроциты	
Тельца Жолли (Хауэлла–Жолли). Остаток ядра в виде 1–2–3 базофильных глыбок	При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластической анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Кольца Кабо (Кэбота). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмёрки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны	При мегалобластной и гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Базофильная зернистость (пунктация). Рассеянные гранулы синего цвета, выявляемые при окраске по Романовскому–Гимзе	При свинцовой и других интоксикациях, сидеробластных и мегалобластных анемиях, талассемии; остатки базофильной субстанции цитоплазмы — результат нарушения её инволюции.
Тельца Гейнца. Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина.	При недостаточности Г-6-ФДГ эритроцита, действии гемолитических ядов.
Тельца Паппенгеймера (сидерозные гранулы) — тёмно-синие гранулы трёхатомного железа. Содержащие их ядерные эритроциты — сидеробласты.	Увеличение при сидеробластной и гемолитической анемиях, гипоспленизме; отсутствие при железодефицитных анемиях.
4. Изменения окраски	
Гипохромия — бледно окрашенные эритроциты, имеют форму кольца (анулоциты).	Следствие ненасыщения нормальных по объёму эритроцитов гемоглобином, либо микроцитоза (ложная гипохромия). Показатель дефицита железа в организме или его неусвоения эритроцитами при нарушении синтеза гема. При всех железодефицитных и железонасыщенных (сидеробластных, сидероахрестических) анемиях.
Гиперхромия — интенсивно окрашенные	При мегалобластных и макроцитарных

эритроциты.	анемиях.
-------------	----------

3. Виды эритроцитозов. Причины и механизмы их развития.

Эритроцитозы (эритремии, полицитемии) — состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови выше нормы (более $4,7 \cdot 10^{12}/л$ у женщин и $5,0 \cdot 10^{12}/л$ у мужчин).

Различают первичные и вторичные эритроцитозы.

- К первичным эритроцитозам (самостоятельные формы болезни) относят истинную полицитемию (болезнь Вакеза) и семейные (наследуемые) формы.

- Среди вторичных эритроцитозов (симптомы других болезней, патологических состояний или процессов) различают абсолютные (вследствие усиления эрит-ропоза и/или поступления эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга) и относительные формы. Последние могут быть гемоконцентрационными (гиповолемическими) и перераспределительными.

ПЕРВИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Наиболее часто встречается болезнь Вакеза. Помимо болезни Вакеза, к первичным эритроцитозам относят ряд семейных наследуемых немиелопролиферативных (т.е. не обусловленных опухолевой трансформацией клеток эритроидного ряда) заболеваний с мало изученными на сегодняшний день этиологией и патогенезом. Все эти заболевания характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови, гиперволемией и другими признаками истинной полицитемии.

Патогенез болезни Вакеза

В основе механизма развития эритроцитоза при болезни Вакеза лежат:

- Увеличение в гемопозитической 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.

О моноклоновом характере миелопролиферации при болезни Вакеза свидетельствуют факты обнаружения в эритроцитах, гранулоцитах и тромбоцитах одного и того же дефекта хромосом (абберрации, анеуплоидии и др.) или дефектного фермента, кодируемого одним и тем же мутантным аллелем.

Проявления

Эритремия сопровождается существенными изменениями в костном мозге, периферической крови, а также нарушениями функций ССС и других систем.

• Костный мозг.

- Опухолевая пролиферация миелоидных клеток (в основном в проксимальных, нередко — в дистальных отделах трубчатых костей, а также в плоских костях, печени и селезёнке).

- Ускорение обмена железа. Так, введение в кровь препаратов, содержащих ^{59}Fe и ^{52}Fe , сопровождается увеличением скорости процессов утилизации железа тканью костного мозга и последующего выведения его.

- Уменьшение массы эритропоэтической ткани костного мозга (постэритремический миелофиброз). Это приводит к развитию на поздних стадиях эритремии анемии и тромбоцитопении.

• Периферическая кровь.

- Эритроцитоз (увеличение массы эритроцитов), ретикулоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилия (с ядерным сдвигом влево до метамиелоцитов и даже миелоцитов), увеличение количества эозинофилов и базофилов, моноцитоз.

- Гиперволемия (полицитемическая).

- Увеличение содержания НЬ (обычно до 180-200 г/л).
- Гипохромия эритроцитов. Последнее является результатом отставания синтеза НЬ от темпов эритроидной пролиферации.

- На финальных этапах болезни развиваются эритропения, тромбоцитопения и даже панцитопения (снижение количества всех или многих клеток миелоидного ряда в связи с постэритремическим миелофиброзом).

- Система кровообращения.

- Развитие артериальной гипертензии. Наблюдается почти у половины пациентов с эритремией. Сочетание эритроцитоза с артериальной гипертензией называют синдромом Гайсбёка.

Причины артериальной гипертензии.

- Увеличение сердечного выброса крови. Является следствием гиперволемии. При длительном течении эритремии сердечный выброс снижается (в связи с развитием сердечной недостаточности).

- Повышение ОПСС. Также является следствием гиперволемии.

- Активация системы «ренин—ангиотензин—альдостерон—АДГ». Обусловлена нарушением кровообращения в почках, склерозированием и тромбозом почечных артерий.

- Расстройства органотканевого кровотока в виде ишемии, венозной гиперемии и стаза. Эти изменения вызваны в основном повышением вязкости крови в связи с полицитемией.

- Нарушения микроциркуляции, главным образом интраваскулярные (замедление кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, стаз, турбулентный ток крови). Вызваны существенным повышением вязкости крови и микротромбами в артериях, венах, микрососудах.

- Высокая частота тромбоза сосудов. Обусловлена полицитемией, повышением вязкости крови, снижением скорости кровотока в сосудах, а также тромбоцитозом и тромбоцитопатиями, способствующими адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, а также высвобождению из них прокоагулянтов.

- Частые геморрагии. Они вызываются нарушением структуры и функции эритроцитов и тромбоцитов (как следствие их опухолевого атипизма) и потреблением факторов гемокоагуляции.

ВТОРИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Вторичные эритроцитозы — состояния, являющиеся симптомами других болезней или патологических процессов. Устранение причин этих болезней или процессов приводит к ликвидации вторичных эритроцитозов без проведения специального лечения.

Вторичные эритроцитозы подразделяют на абсолютные и относительные.

- 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

Непосредственная причина вторичного абсолютного эритроцитоза — повышенное образование эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток. Наиболее часто это обуславливают:

- Общая, как правило хроническая, гипоксия любого генеза.

- Ишемия почки или обеих почек, реже печени, селезёнки (при кистах в них, отёке, стенозе артерий, воспалении).

- Опухолевый рост, сопровождающийся избыточной продукцией эритропоэтина (например, новообразования почки — гипернефромы, печени, селезёнки, матки).

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 без повышения их абсолютного числа в крови.

Причины

- Снижение объёма плазмы крови (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни, лимфоррагия). Это обуславливает развитие полицитемической гиповолемии.

- Выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих их (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии), с развитием полицитемической гиперволемии.

Проявления вторичных эритроцитозов:

повышение Ht (что свидетельствует о гемоконцентрации), нормо- или гиповолемическая полицитемия (в основном за счёт эритроцитоза), повышение вязкости крови.

Основные проявления в полости рта Болезнь Вакеза: цианоз мягкого нёба, бледно-красное твёрдое мягкое нёбо (синдром Купермана); десневые и носовые кровотечения; вишнёво-цианотический цвет кожи щёк и губ; отёчный язык; кожный зуд.

4. Основные принципы классификации анемий.

Анемия (малокровие) — состояние, характеризующееся уменьшением общего объёма эритрона, протекающее с понижением в единице объёма крови количества эритроцитов и (или) Hb, нередко сопровождающееся их качественными изменениями. Это в большинстве случаев синдром, развивающийся при различных заболеваниях, иногда являющийся основным, центральным проявлением болезни.

Истинные анемии представляют собой олигоцитемические гипо- или нормоволемии, характеризующиеся снижением гематокрита. От них следует отличать ложные анемии, относящиеся к олигоцитемическим гиперволемиям, которые также протекают с пониженным гематокритом и являются следствием гипергидратации и гемодилуции (разведения крови).

При анемии страдает основная функция эритроцитов — перенос кислорода к тканям организма, что вызывает нарушение окислительных процессов и развитие гипоксии. Больше всего гипоксия отражается на функциях центральной нервной системы и сердца: быстро наступают утомляемость, слабость, головокружение, ухудшается память, развивается дистрофия миокарда. На развитие гипоксии влияют степень малокровия и скорость его развития, а также степень и скорость адаптации организма к изменившимся условиям существования. Последнее достигается включением компенсаторных механизмов, направленных на обеспечение физиологической потребности тканей в кислороде. В борьбу с анемическим состоянием включаются нервные, сердечно-сосудистые, дыхательные, гемические и тканевые компенсаторные приспособления.

Существует множество классификаций анемий, основанных на различных принципах. На практике широко используется классификация их по патогенетическому принципу.

Таблица 2
Критерии классификации анемий.

Критерий	Анемии	Примечания
Этиология	1. Первичные (наследственные, врождённые) 2. Вторичные	

	(приобретенные)	
Патогенез	1. Постгеморрагические (следствие кровопотерь) 2. Дизэритропоэтические (следствие нарушения кровообразования) 3. Гемолитические (следствие усиления кроворазрушения)	По международной классификации болезней (МКБ-10) — анемии, связанные с питанием, дефицитные.
Тип кроветворения	1. Эритробластические (нормобластические, нормоцитарные) 2. Мегалобластические (мегалоцитарные)	
Цветовой показатель	1. Нормохромные 2. Гиперхромные 3. Гипохромные	0,85–1,05 >1,05 <0,85
Средний объём эритроцитов (MCV)	1. Нормоцитарные 2. Микроцитарные 3. Макроцитарные 4. Мегалоцитарные	80–100 фл (10^{-15} /л) <80 фл >80–100 фл >120–150 фл
Скорость развития и продолжительность	1. Острые 2. Хронические	Развиваются в течение нескольких суток Делятся несколько недель, лет
Регенераторная способность эритроцитарного роста гемопоза (по ретикулоцитарному индексу — РцИ; N — 0,2–1 %)	1. Регенераторные, гиперрегенераторные 2. Гипорегенераторные, арегенераторные (апластические)	>1 %, полихроматофильные и оксифильные нормобласты <0,2–0 %
Степень тяжести	1. Лёгкие 2. Средней тяжести 3. Тяжёлые	

5. Этиология и патогенез постгеморрагических анемий.

Постгеморрагическая анемия — железодефицитная анемия, которая развивается после кровопотери. Постгеморрагические анемии подразделяются на острые и хронические. Острая постгеморрагическая анемия развивается после обильных, остро возникающих кровотечений. Хронические постгеморрагические анемии развиваются после длительных необильных кровотечений.

Острая постгеморрагическая анемия

Данная форма анемии возникает после значительной однократной кровопотери (около 25 % от объема циркулирующей крови), которая может наступить при ранениях крупных сосудов, операциях, кровотечениях из внутренних органов, нарушениях гемостаза и др. Картина периферической крови при острой постгеморрагической анемии неодинакова в ее различные стадии.

В развитии острой постгеморрагической анемии выделяют три стадии:

1) рефлекторно-сосудистую;

Острая постгеморрагическая анемия в первые часы после острой кровопотери проявляется относительно равномерным снижением количества эритроцитов и гемоглобина и сохранением нормального цветового показателя (нормохромная анемия); в мазке крови отсутствуют какие-либо характерные изменения эритроцитов.

2) гидремическую;

Через 2—3 дня после остановки кровотечения количество эритроцитов несколько уменьшается вследствие поступления тканевой жидкости в сосуды (относительная эритропения) и разрушения эритроцитов в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (абсолютная эритропения).

3) костно-мозговую.

На 4—5-й день после кровопотери усиливается пролиферация клеток эритроцитарного ростка костного мозга под влиянием возросшей при гипоксии продукции эритропоэтина. В крови увеличивается число полихроматофильных эритроцитов, ретикулоцитов, появляются единичные нормобласты (регенераторная анемия). Цветовой показатель снижается (гипохромная анемия), так как ускоренная регенерация опережает созревание клеток, которые не успевают потерять признаки своей незрелости (ядро, гранулы) и насытиться гемоглобином. Кроме того, массивная острая кровопотеря может привести к дефициту железа и снижению синтеза гемоглобина.

Хроническая постгеморрагическая анемия

Хроническая постгеморрагическая анемия развивается вследствие повторных незначительных кровопотерь (геморрой, маточные кровотечения и др.) в результате снижения запасов железа в организме и истощения регенераторной способности костного мозга. Хроническая постгеморрагическая анемия развивается вследствие повторных регулярных кровопотерь, даже незначительных (достаточна ежедневная потеря 15—20 мл крови, чтобы лишить организм всего количества железа, получаемого за сутки с пищей). Зачастую источник кровотечения настолько ничтожен, что может остаться нераспознанным.

Картина крови характеризуется гипохромной анемией с резким падением цветного показателя (0,5—0,6) и появлением дегенеративных форм эритроцитов — микроцитов, пойкилоцитов, шизоцитов (рис. 2). Количество ретикулоцитов зависит от регенераторной способности костного мозга, которую сильно снижает истощение запасов депонированного железа. Хроническая постгеморрагическая анемия обычно сопровождается умеренным снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов при относительном лимфоцитозе.

Лечение хронических постгеморрагических анемий направлено на исключение причин кровопотери и ликвидацию дефицита железа в организме путем назначения различных препаратов железа. В качестве заместительной терапии и для стимуляции эритропоэза рекомендуются переливания эритроцитарной массы.

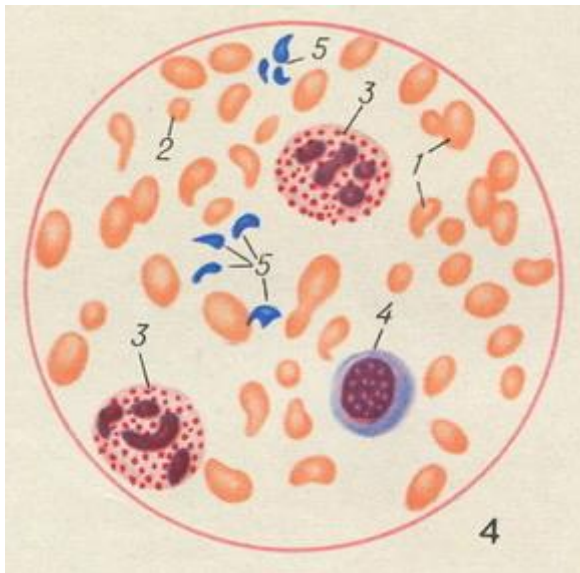


Рисунок 2. Кровь при хронической постгеморрагической анемии: 1 и 2 — шизоциты; 3 — сегментоядерные нейтрофилы; 4 — лимфоцит; 5 — тромбоциты.

Вид анемии	Основные проявления в полости рта	Ведущие звенья патогенеза
Острая постгеморрагическая	Бледность слизистой, особенно края десны; синюшный оттенок	Активация симпатико-адреналовой системы, спазм периферических сосудов (повышение нейрогенного тонуса), уменьшение кровотока
Хроническая постгеморрагическая и железодефицитная (ранний и поздний хлороз)	Бледность слизистой с серовато-зеленоватым оттенком; сухость полости рта и пищевода; атрофический процесс на поверхности слизистой: ярко-красные пятна на языке, жжение, болезненность; истончение слизистой, появление трещин, кровоточивость; снижение и извращение обонятельной и вкусовой чувствительности	Уменьшение числа функционирующих сосудов, снижение кровотока, гипоксия; торможение функции слюнных желез; снижение физиологической регенерации клеток вследствие угнетения активности железосодержащих ферментов: дыхательных (сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы) и антиоксидантных; уменьшение резистентности клеток к микробным и химическим факторам; снижение иммунологической реактивности и нарушение нервной трофики

6. Этиология и патогенез железодефицитных анемий. Понятие о сидероахрестических анемиях.

Различают «истинные» ЖДА — при абсолютном дефиците железа и «ложные» ЖДА — при нарушении процесса включения железа в гем и отсутствии первичного абсолютного железодефицита.

Причиной развития ЖДА могут быть:

- 1) хронические, даже необильные и скрытые кровопотери (маточные, желудочно-кишечные, почечные, лёгочные, носовые, десневые и пр.);
- 2) недостаточное поступление железа с пищей;
- 3) усиленный расход железа в период роста и созревания, в период беременности, лактации;
- 4) пониженное всасывание железа после резекции желудка, части тонкого кишечника, при заболеваниях кишечника; при синдроме мальабсорбции;
- 5) нарушение обмена и утилизации железа при инфекциях, интоксикациях, глистных инвазиях; последние особенно часто встречаются в странах жаркого климата (анкилостомидоз, шистосомоз и пр.);
- 6) обширные хронические очаги инфекции, быстро растущие опухоли (перераспределительный дефицит железа); при эритремии может развиваться значительный тканевой дефицит железа в связи с частыми лечебными кровопусканиями и сосредоточением железа в гемоглобине неопластически увеличенного эритрона. Этот ЛДЖ протекает на фоне высоких показателей Hb и эритроцитов;
- 7) нарушение транспорта железа (гипо-, атрансферринемия).

Нередко действуют комбинации указанных факторов, вызывающих отрицательный баланс железа. Примером ЖДА, развивающейся вследствие комплексного влияния нескольких факторов, является хлороз (от гр. «хлорос» — бледно-зелёный, или «бледная немочь»); название связано со специфическим цветом лица таких больных. Развивается у девочек-подростков в период полового созревания (ранняя форма — ювенильный хлороз) в связи с повышенным расходом железа (рост, появление менструаций) и угнетающим действием эстрогенов на эритропоэз и у женщин в климактерический период (поздняя форма).

Болезнь возникает при нарушении процессов синтеза гема и гемоглобинизации эритроцитов вследствие истинного или перераспределительного дефицита железа в организме. При этом снижается содержание сывороточного железа, повышается общая и особенно латентная железосвязывающая способность сыворотки крови с уменьшением процента насыщения переносчика железа — трансферрина (сидерофилина).

Снижаются также интенсивность транспорта железа в костный мозг, его содержание в митохондриях эритроидных клеток, костного мозга, что тормозит синтез гема, соединение его с глобином, образование гемоглобина. В костном мозге отсутствуют сидеробласты или снижено их содержание (в норме 20–40 %).

Основным признаком заболевания служит снижение гематокрита. Содержание Hb колеблется в зависимости от тяжести анемии от 20–30 до 100–110 г/л; количество эритроцитов может быть снижено (но может быть даже нормальным). Снижение количества эритроцитов объясняют снижением пролиферативной активности эритрона, возрастанием интенсивности неэффективного эритропоэза, некоторым укорочением продолжительности жизни эритроцитов. ЦП резко снижен (0,6–0,3); отмечаются гипохромия, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов. Нередко наступает нейтропения (в результате уменьшения содержания железосодержащих ферментов в лейкоцитах). СОЭ незначительно увеличена. Содержание железа в сыворотке снижено (сидеропения) до 2,0–5,0 мкМ/л (норма — 12–32 мкМ/л). Уровень тромбоцитов может быть незначительно повышен (на фоне кровотечений). Ретикулоцитарный индекс чаще соответствует гипорегенеративному состоянию.

Клиническая картина ЖДА складывается из двух основных синдромов: **общеанемического** и **сидеропенического**.

- **Общеанемический синдром** проявляется симптомами, характерными для всех видов анемии: бледность, общая слабость, быстрая утомляемость, обмороки, одышка, тахикардия, **систолический шум**.
- **Сидеропенический синдром** характеризуется рядом трофических нарушений. Отмечаются: сухость и трещины кожи, преждевременные морщины, ломкость ногтей, койлонихия (катлонихия) — ложкообразные ногти, ангулярный стоматит, атрофия слизистых оболочек рта, пищевода, желудка, дыхательных путей.

Железонасыщенная (сидероахрестическая, сидеробластная, железорефрактерная) анемия

Данная патология объединяет группу наследственных или приобретенных анемий, при которых нарушается активность ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема. Приобретенные формы развиваются при использовании

- противотуберкулёзных препаратов, проявляющих антагонистическое действие по отношению к пиридоксину; при дефиците витамина В₆,
- хроническом алкоголизме,
- при свинцовом отравлении (сатурнизме) в результате блокирования свинцом сульфгидрильных групп ферментов, участвующих в синтезе гема,

Анемия бывает различной степени тяжести. Причём количество эритроцитов снижается в меньшей степени, чем содержание Hb. ЦП достигает 0,6–0,4. Имеет место выраженная гипохромия, базофильная пунктация цитоплазмы (иногда кодоцитоз), анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов. Содержание железа в сыворотке крови значительно увеличено (60–90 мкмоль/л). Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула остаются нормальными, если не нарушается функция печени.

Увеличивается количество сидеробластов в костном мозге.

Вид анемии	Основные проявления в полости рта	Ведущие звенья патогенеза
Fe – насыщенная (сидероахрестическая, сидеробластная, Fe-рефрактерная) анемия	лиловая кайма на дёснах	следствие отложения в клетках свинца
Fe - дефицитная анемия	- извращение вкуса; - сухость слизистой оболочки полости рта и языка; - ангулярный стоматит; - атрофия сосочков языка и слизистой оболочки полости рта; - белые меловые пятна “донора”; - сидеропеническая дисфагия (Пламера-Винсона).	Уменьшение числа функционирующих сосудов, снижение кровотока, гипоксия; торможение функции слюнных желез; снижение физиологической регенерации клеток вследствие угнетения активности железосодержащих ферментов: дыхательных (сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы) и антиоксидантных; уменьшение резистентности клеток к микробным и химическим факторам; снижение иммунологической реактивности и нарушение нервной трофики

7. Этиология и патогенез В₁₂-фолиеводефицитной анемии.

В₁₂-дефицитная анемия относится к мегалобластным анемиям. Мегалобластные анемии — группа заболеваний, характеризующихся мегалобластным типом кроветворения. Кроме дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, мегалобластная анемия может быть обусловлена дефицитом витамина С, наследственным дефицитом некоторых ферментов, гельминтозом, спру и другими причинами.

В₁₂-дефицитная анемия обусловлена дефицитом витамина В₁₂. Причины развития В₁₂-дефицитных анемий различны.

Наиболее часто встречающаяся форма (болезнь Аддисона- Бирмера) связана с атрофией слизистой оболочки желудка и нарушением всасывания витамина В₁₂.

У взрослых чаще встречаются анемии, возникающие в результате дефицита витамина В₁₂, реже — дефицита фолиевой кислоты. У детей чаще встречается дефицит фолиевой кислоты. Анемии, развивающиеся вследствие комбинированного дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты встречаются редко.

Этиология:

Экзогенная недостаточность витамина В₁₂ встречается редко.

Эндогенная недостаточность может возникнуть при уменьшении или полном подавлении процесса выработки гастромукопротеина париетальными клетками желудка, что обуславливается:

- наследственным дефектом, передающимся аутосомнорецессивно (выявляется у 1/3 больных);
- иммунными механизмами (у 50 % больных обнаруживаются антитела против внутреннего антианемического фактора или париетальных клеток желудка);
- токсическим воздействием на слизистую желудка;
- гастроэктомией; резекция тонкого кишечника, энтеропатии и пр
- раком желудка и пр.
- при повышенном расходе витамина В₁₂ (беременность, инвазия лентеца широкого).

Патогенез: в норме витамин В₁₂ (внешний антианемический фактор) образует комплекс с гастромукопротеином (внутренним антианемическим фактором), который взаимодействует со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки, что обеспечивает всасывание витамина В₁₂. Около 1 % последнего может всосаться независимо от внутреннего фактора. Один из коферментов витамина В₁₂ — метилкобаламин участвует в нормальном кроветворении, в процессе образования из уридинмонофосфата тимидинмонофосфата, входящего в состав ДНК. Для синтеза тимидинмонофосфата необходима также фолиевая кислота. При отсутствии метилкобаламина ДНК не образуется, нарушаются процессы деления активно регенерирующих клеток, наиболее резко проявляющиеся со стороны эритропоэза; нормобластический тип кроветворения переходит в мегалобластический. Для последнего характерны сравнительно меньшее число митозов (вместо трёх митозов, свойственных нормобластическому эритропоэзу, происходит один митоз), удлинение времени митотического цикла, ранняя гемоглобинизация мегалобластов, снижение осмотической резистентности мегалоцитов, сокращение продолжительности их жизни, увеличение неэффективного эритропоэза, сокращение продолжительности жизни эритроцитов, повышение активности гемолитических свойств плазмы крови, что ведёт к развитию билирубинемии. Появляются экстрамедуллярные очаги мегалобластического кроветворения. Нарушается также лейко- и тромбоцитопоэз. Второй кофермент — дезоксиаденозилкобаламин участвует в обмене жирных кислот, в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную. При дефиците витамина В₁₂ в организме накапливается метилмалоновая кислота, вызывающая дистрофию заднебоковых столбов спинного мозга, развитие фуникулярного миелоза, нарушение функции центральной нервной системы.

Картина крови характеризуется резко выраженной гиперхромной анемией (ЦП>1,0), снижением количества эритроцитов в большей степени, чем Hb, лейкопенией с нейтропенией, относительным лимфоцитозом, тромбоцитопенией. В мазке выявляются мегалобласты, мегалоциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кабо, базофильной зернистостью, гигантские полисегментоядерные нейтрофилы. Кроме того снижается число ретикулоцитов (увеличение его свидетельствует о ремиссии), увеличивается СОЭ.

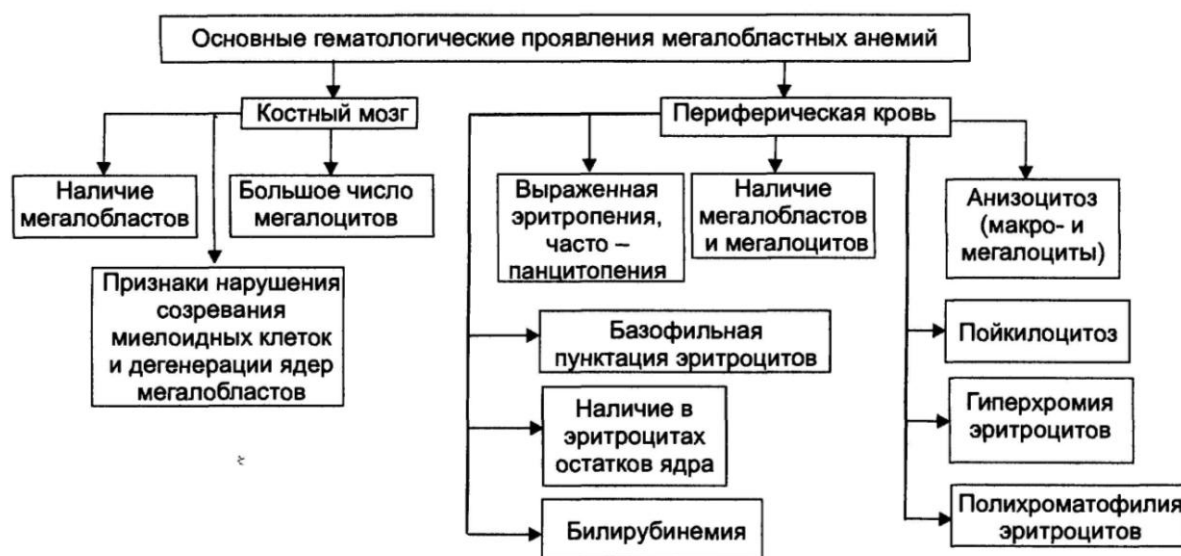


Рисунок 3. Основные гематологические проявления мегалобластных анемий.

В костном мозге иногда отсутствуют оксифильные мегалобласты, преобладают базофильные формы («синий костный мозг»). В клетках отмечаются дегенеративные изменения.

Классическая разновидность В₁₂-дефицитной анемии — анемия при болезни Аддисона–Бирмера (злокачественная, пернициозная). Проявляется она триадой симптомов:

- 1) нарушением процесса кроветворения;
- 2) атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта;

Нарушения в желудочно-кишечном тракте и нервной системе усугубляют течение анемии. Развиваются глоссит Гунтера (воспаление с последующим формированием «лакированного» языка в связи с атрофией его сосочков), стоматит, гастроэнтероколит.

3) нарушениями со стороны нервной системы. Неврологический синдром проявляется психическими расстройствами (бред, галлюцинации), шаткой походкой, парестезиями, болевыми ощущениями, онемением конечностей, парпарезами, возникновением патологических рефлексов и др.

В₁₂-ахрестическая анемия

Развитие этой формы анемии связывают с нарушением метаболизма метилкобаломина, в результате чего костный мозг утрачивает способность утилизировать гемопозитические вещества, возникает мегалобластический эритропоэз.

При данной анемии отсутствуют изменения со стороны пищеварительной и нервной систем.

Картина крови, как при В₁₂- и фолиево-дефицитной анемиях. Содержание витамина В₁₂ в плазме крови бывает нормальным или повышенным.

При данной анемии процесс выработки внутреннего антианемического фактора.

В12 - и фолиево дефицит ные анемии	Бледность кожных покровов, желтушность слизистых оболочек, кровоточивость; коричневая пигментация на коже лица в виде бабочки; глоссит Хантера — болезненность, ярко-красные участки воспаления по краям и кончику языка, нередко по всему языку, после стихания воспаления — атрофия сосочков (лакированный язык) без налетов; множественные эрозии вследствие травм	Уменьшение кровенаполнения сосудов кожи и слизистых оболочек, отложение желчных пигментов вследствие гемолиза эритроцитов; отложение в коже железосодержащего пигмента Предполагаются три механизма: 1) быстро прогрессирующая анемия, торможение физиологической регенерации и снижение резистентности слизистой оболочки; 2) нарушение нервной трофики; 3) нарушение иммунологической резистентности
Анемия при спру	Изменения в полости рта, сходные с В12- и фолиеводефицитной анемией	Нарушение кишечной реабсорбции фолиевой кислоты — развитие гиперхромной анемии

8. Этиология и патогенез гемолитических анемий.

Гемолитические анемии делятся на наследственные и приобретенные. Классификация гемолитических анемий представлена на рис 4.

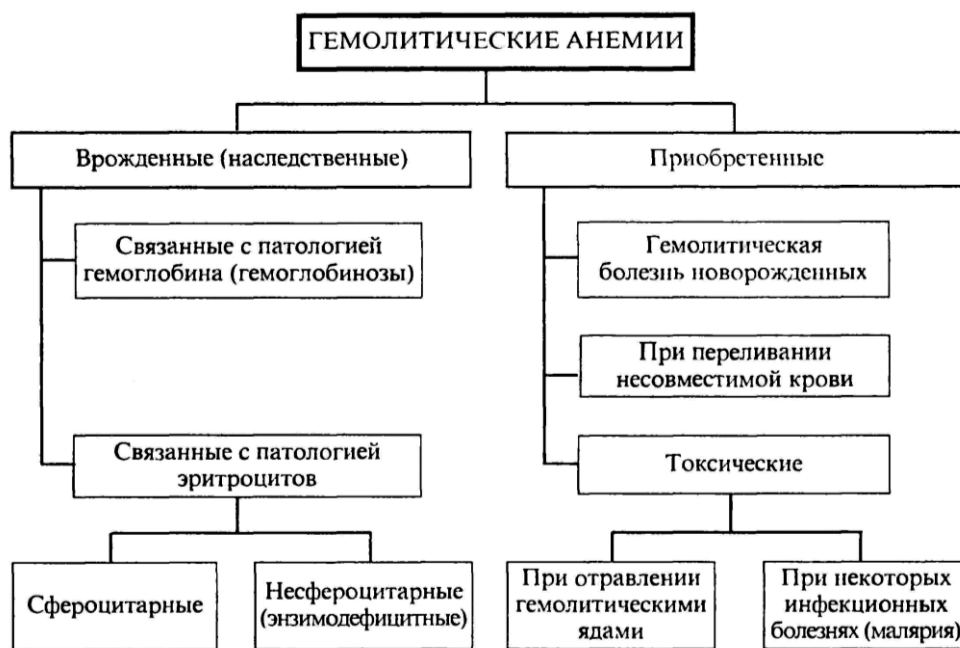


Рисунок 4. Классификация гемолитических анемий.

Приобретенные гемолитические анемии разделяются по принципу уточнения фактора, вызывающего гемолиз: антитела, механическая травма эритроцитов, химические яды. Среди последних выделяются вещества, обладающие прямым или непосредственным гемолитическим действием, выраженность которого определяется уровнем и временем воздействия, путями проникновения в организм.

Патогенез

Развитие гемолитических анемий связано с ускоренной гибелью эритроцитов в результате нарушения их целостности.

Гемолитические эффекты токсических веществ обусловлены либо их непосредственным воздействием на основные липидные и белковые элементы мембраны, либо влиянием на ферменты эритроцита, регулирующие энергетические процессы (в

эритроците) и синтез гемоглобина. В основе гемолитического действия токсических химических веществ, по аналогии с лекарственными препаратами, лежит их способность вызывать патологическое окисление, - так называемый оксидантный гемолиз, что сопровождается накоплением перекисных соединений. Это приводит к функциональным и структурным изменениям в гемоглобине, необратимым сдвигам в липидах мембран эритроцита и ингибированию активности сульфгидрильных групп. Большинство токсических веществ образуют оксидирующие дериваты только в организме при условии нарушения функционального состояния защитных систем. К последним относятся некоторые ферменты - каталаза, пероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, а также система глутатиона, который является важнейшим биокатализатором, осуществляющим защиту гемоглобина, серу содержащих ферментов и мембрану эритроцитов от токсических веществ, обладающих окислительным действием. Так, острый внутрисосудистый гемолиз, вызываемый AsH₃, развивается в результате не только его прямого действия на мембрану эритроцита, но и ингибировании активности каталазы эритроцита и редуктазы глутатиона.

Некоторые химические вещества вызывают «вторичное» гемолитическое действие вследствие особенностей их метаболизма и токсикокинетики в организме. Таков механизм гемолитической анемии, сопутствующей острой интоксикации метгемоглобинообразователями. Эти же соединения при продолжительном воздействии способны вызывать хронический компенсированный гемолиз, который обусловлен укорочением продолжительности жизни эритроцитов и протекает в клетках ретикулогистиоцитарной системы. Подобные же изменения жизненного цикла эритроцитов являются одним из патогенетических механизмов развивающейся анемии при выраженной свинцовой интоксикации.

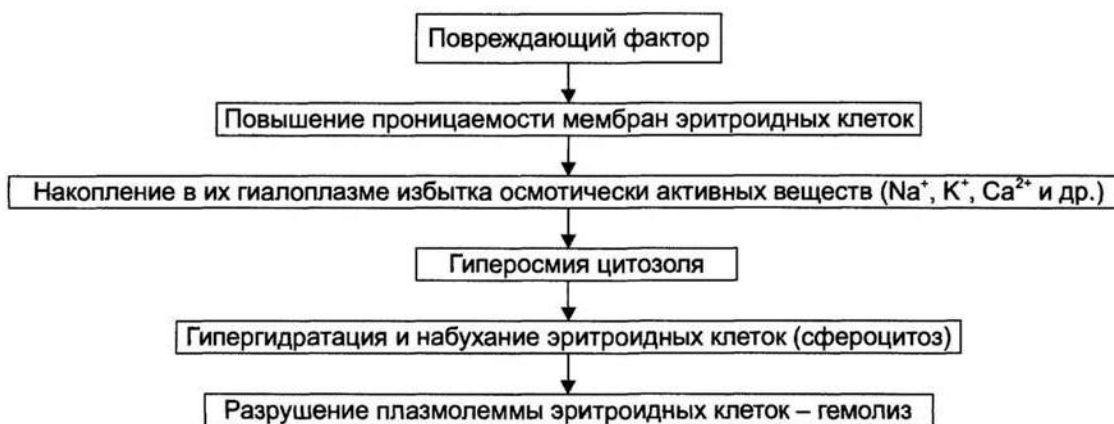


Рисунок 5. Изменения в эритроцитах, ведущие к гемолизу.

Картина крови. Приобретенная гемолитическая анемия по типу кроветворения является эритробластической, по степени регенерации костного мозга — регенераторной, по цветовому показателю — нормо-или гипохромной, реже — ложногиперхромной (вследствие абсорбции гемоглобина на эритроцитах). Степень уменьшения количества эритроцитов и гемоглобина зависит от интенсивности гемолиза. В мазке крови обнаруживаются клетки физиологической регенерации и дегенеративно измененные эритроциты (пойкилоцитоз; разорванные, фрагментированные эритроциты, анизоцитоз). Появление большого количества эритробластов и нормобластов характерно для гемолитической болезни новорожденных.

Часть эритроцитов разрушается в кровеносном русле и в норме. При этом свободный гемоглобин связывается с плазменными белками: гаптоглобином,

гемопексином, альбумином. Образовавшиеся комплексы захватываются гепатоцитами, а затем удаляются клетками ретикулогистиоцитарной системы. Если разрушение эритроцитов происходит непосредственно в кровеносном русле, а количество свободного билирубина превышает гемоглобинсвязывающую емкость гаптоглобина, то свободный гемоглобин проникает из крови в мочу через гломерулярный барьер почек: возникает гемоглобинурия, и моча приобретает темную окраску.

Существуют клинические и лабораторные различия при внутрисосудистом и внутриклеточном гемолизе. Так, при разрушении эритроцитов в селезенке, печени, костном мозге в макрофагах происходит катаболизм гема: под влиянием фермента гемоксигеназы образуется вердогемоглобин, отщепляется железо, затем образуется биливердин, который под влиянием биливердинредуктазы превращается в билирубин. Попадая в общий кровоток билирубин связывается с альбумином; в печени альбумин отщепляется, а билирубин соединяется с глюкуроновой кислотой, образуя моно- и диглюкуронид билирубина, которые поступают в желчь и выделяются в кишечник. Там под влиянием микрофлоры он превращается в уробилиноген, а затем - в стеркобилин. Этот процесс аналогичен физиологическому: примерно 1 % эритроцитов ежедневно погибает преимущественно в ретикулогистиоцитарной системе селезенки, печени, костного мозга. Но при гемолитической анемии гемолиз резко нарастает, поэтому в крови увеличивается содержание свободного билирубина, усиливается его экскреция в желчь, нарушая ее коллоидную стабильность, и создаются предпосылки к развитию холелитиаза.

9. Понятие о наследственных и врожденных анемиях.

- *Наследственные апластические анемии* — группа патологических состояний, характеризующихся панцитопенией в периферической крови вследствие угнетения кроветворной функции костного мозга

Существует 4 группы комплементации, т.е. не менее 4 генов, мутация любого из которых ведёт к развитию апластической панцитопении 4 типов (все €) •• Группа А (тип 1 анемии Фанкони, *227650, 20q13.2–q13.3, дефекты генов FA1, FA, F, €) •• Группа В (тип 2, *227660, дефект гена FA2, €) •• Группа С (тип 3, *227645, 9q22.3, дефект гена FACC, €) •• Группа D (тип 4, *227646, дефект гена FA4, €). Классифицируются наследственные апластические анемии в зависимости от степени поражения гемопоэза и наличия врожденных аномалий (анемия Фанкони, Эстрена-Дамешка, Даймонда-Блекфена).

По тяжести апластические анемии делятся на

- тяжелые, при которых количество гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, а ретикулоцитов $< 1\%$; в костномозговом пунктате мало клеток; негемопоэтические клетки составляют $> 65\%$.

- Формы с лучшими показателями относятся к нетяжелым.

По числу нейтрофилов различают очень тяжелую форму, когда количество нейтрофилов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$, и умеренно тяжелую, когда количество нейтрофилов варьирует в пределах $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$.

При гистологическом исследовании костного мозга обнаруживается большое количество жировой ткани, содержание которой может достигать 90%. Среди доминирующей жировой ткани встречаются стромальные и лимфоидные элементы. Гематогенные клетки представлены крайне скудно: в небольшом количестве встречаются эритроидные и гранулоцитарные предшественники. Мегакариоциты отсутствуют.

- *Наследственные гемолитические анемии* возникают в результате наследования

- патологических типов гемоглобинов (гемоглобинопатии),
- патологических форм эритроцитов (эритроцитопатии)
- эритроцитов с дефицитом ферментов (энзимопатии).

Гемоглинопатии

- это генетически обусловленные нарушения строения гемоглобина. Известны более 50 разновидностей патологических типов гемоглобинов, которые отличаются от нормального тем, что имеют измененный аминокислотный состав полипептидных цепей глобина. Примерами наиболее часто встречающихся гемоглинопатий являются серповидноклеточная анемия и талассемия.

Механизм повреждения эритроцитов при β – талассемии.

Дефицит β – цепей → Избыточная продукция α – цепей → преципитация α – цепей и потеря ими гемов → накопление железа в виде гранул гемосидерина → увеличение пула свободного железа → пероксидазное повреждение мембран эритроцитов → повышение проницаемости мембран эритроцитов для Ca^{2+} → активация трансглутаминазы → синтез глутамил-лизиновых мостиков → ригидность мембраны эритроцитов.

Эритроцитопатии.

К эритроцитопатиям относят гемолитические анемии, обусловленные генетическим дефектом белковой или липидной структуры мембраны эритроцитов. В этих случаях, как и при гемоглинопатиях изменяется форма эритроцитов (шаровидная, овальная, с зазубренными краями и др.) и сокращается продолжительность их жизни. Например, при наследственной сфероцитарной анемии повышена проницаемость мембраны эритроцитов к натрию. Вместе с натрием в клетку проникает вода, объем эритроцитов увеличивается, они приобретают форму шара, их механическая и осмотическая устойчивость резко снижается. Шаровидные эритроциты (сфероциты) циркулируют в кровеносном русле не более 12 - 14 дней.

При гемоглинопатиях и эритроцитопатиях преобладает внесосудистый, внутриклеточный гемолиз. Деформированные эритроциты становятся ригидными, мало эластичными. Поэтому, проходя с трудом через мельчайшие сосуды, они повреждаются, захватываются макрофагами селезенки и печени и там подвергаются преждевременному гемолизу. Печень и селезенка у больных увеличены.

Энзимопатии обусловлены дефектом ряда ферментных систем в эритроцитах. Например, при недостатке в эритроцитах фермента дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата происходит блокирование первого этапа обмена глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле. В результате этого уменьшается образование восстановленной формы глутатиона (восстановленный глутатион предохраняет SH-группы глобина и мембраны эритроцитов от окисления).

Эритроциты с пониженным содержанием глутатиона легко подвергаются действию различных окисляющих веществ и гемолизируются. С дефицитом гликолитических ферментов (пируваткиназа, гексокиназа и др.) нарушается гликолиз и энергетический обмен в эритроцитах, что способствует их преждевременному гемолизу.

• ***Железонасыщенная (сидероахрестическая, сидеробластная, железорефрактерная) анемия.***

При данной патологии нарушается активность ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема.

Чаще встречается анемия, передающаяся рецессивным геном, локализующимся в X-хромосоме; реже — анемия, передающаяся путём рецессивно-аутосомного наследования. Развитие анемии, обусловленной геном, локализующимся в X-хромосоме, связано с дефектом пиридоксальфосфатазы (пиридоксин-зависимая). Это подтверждается благоприятным лечебным эффектом пиридоксальфосфата и витамина В₆. Анемии, возникающие вследствие нарушения других ферментных систем, являются пиридоксин-резистентными.

Генетически детерминированное нарушение активности ферментов и коферментов, принимающих участие в синтезе гема, приводит к снижению количества образующихся протопорфиринов и активности процесса связывания железа. Последнее накапливается в

организме и откладывается в органах, что обуславливает соответствующую клиническую картину (при отложении железа преимущественно в печени развивается её цирроз, а в сердечной мышце — недостаточность кровообращения и т. д.).

Вид анемии	Основные проявления в полости рта	Ведущие звенья патогенеза
Апластическая анемия	Бескровность слизистых, бледность кожных покровов; кровоизлияния в слизистые; слизистая легко травмируется	Резко выраженная анемия и снижение числа тромбоцитов, гипоксия тканей, нарушение трофики
Гемолитические анемии	Повышенная кровоточивость (спонтанная при гемолитическом кризе и при травмировании); в местах механических травм — незаживающие язвы, выполненные некротическим налетом	Резкое угнетение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, замедление физиологической регенерации слизистой оболочки, снижение противомикробной резистентности

10. Понятие об аллергических и аутоиммунных формах анемии.

Иммунные гемолитические анемии могут возникать под влиянием антиэритроцитарных изо- и аутоантител и, соответственно, подразделяются на изоиммунные и аутоиммунные.

- К изоиммунным относятся гемолитические анемии новорожденных, обусловленные несовместимостью по системам АВО и резус между матерью и плодом, посттрансфузионные гемолитические анемии.

- При аутоиммунных гемолитических анемиях происходит срыв иммунологической толерантности к неизменным антигенам собственных эритроцитов, иногда — к антигенам, имеющим сходные с эритроцитами детерминанты. Антитела к подобным антигенам способны вступать во взаимодействие и с неизменными антигенами собственных эритроцитов. Неполные тепловые агглютинины являются наиболее частой разновидностью антител, способных вызывать развитие аутоиммунных гемолитических анемий. Эти антитела относятся к IgG, редко — к IgM, IgA.

В основе некоторых аутоиммунной гемолитической анемии, лежат реакции гиперчувствительности II типа. В основе развития этих реакций лежат комплемент-зависимая антительная цитотоксичность и реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

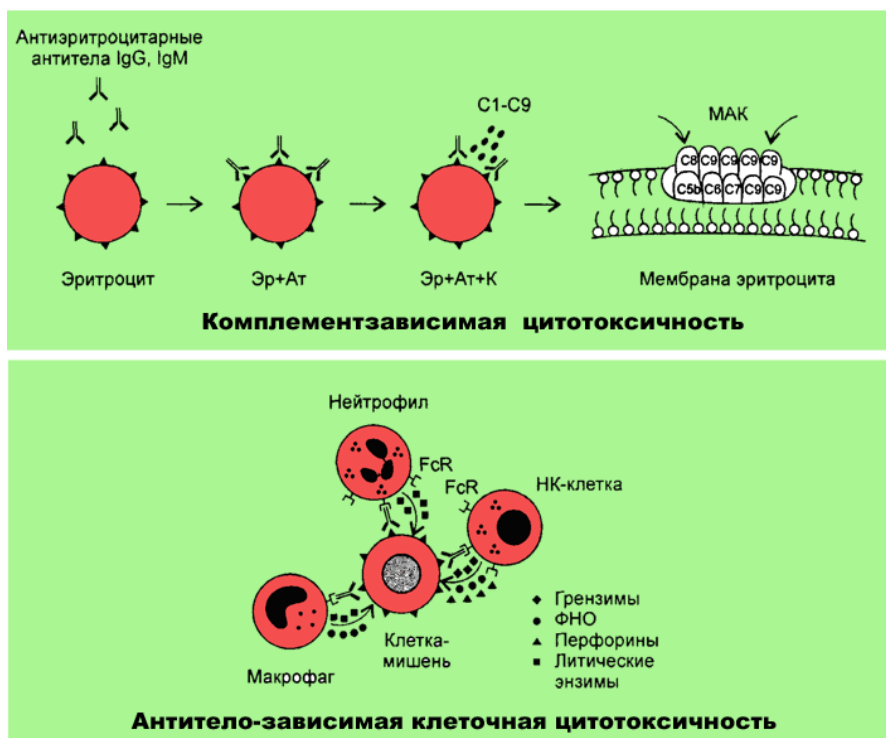


Рисунок 6. Механизмы развития аутоиммунных форм анемий.

Реакции гиперчувствительности II типа опосредуются антителами (АТ) класса IgG1-3 и IgM. Конечным итогом каждой из этих реакций является цитолиз клеток-мишеней, несущих чужеродные для организма антигены.

Механизм комплементзависимой антительной цитотоксичности, сводится к тому, что специфические АТ, взаимодействуя с АГ-детерминантами клетки-мишени, вызывают присоединение к образовавшемуся комплексу клетка-мишень+антитело комплемента, активация которого приводит к образованию мембраноатакующих комплексов (МАК), которые формируют в мембране клетки-мишени трансмембранные поры, через которые происходит гипергидратация клетки, что в итоге и вызывает ее гибель.

В реакции АЗКЦ лизис клеток-мишеней осуществляется К-клетками (макрофагами, НК-клетками, нейтрофилами). В этой реакции антитела своей специфической частью (F(ab)2-фрагментом, паратопами) соединяются с АГ-детерминантами клетки-мишени, а через Fc-фрагмент связываются с Fc-рецептором клетки-эффектора (К-клетки), в результате чего образуется трехкомпонентный комплекс: клетка-мишень+антитело+клетка-эффектор. Активированная в процессе такого взаимодействия клетка-эффектор (К-клетка), продуцирует цитотоксические вещества (гранзимы, ФНО, перфорины, литические энзимы), которые и разрушают клетки-мишени. Специфические антитела, связываясь с чужеродными клетками, могут выступать также в качестве опсонин, стимулируя фагоцитоз таких антитело-покрытых клеток.

Анемия носит нормохромный, иногда гиперхромный характер, при гемолитических кризах обычно отмечается выраженный или умеренный ретикулоцитоз. В периферической крови обнаруживается макроцитоз и микросфероцитоз эритроцитов, возможно появление нормобластов. СОЭ в большинстве случаев увеличена. Содержание лейкоцитов при хронической форме бывает нормальным, при острой – встречается лейкоцитоз, достигающий иногда высоких цифр со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Количество тромбоцитов обычно нормальное.

Гемолитико-уремический синдром (болезнь Мошковица, синдром Гассера) может осложнять течение аутоиммунных гемолитических анемий. Заболевание аутоиммунной природы характеризуется гемолитической анемией, тромбоцитопенией, поражением

почек. Отмечаются диссеминированное поражение сосудов и капилляров с вовлечением практически всех органов и систем, выраженные изменения со стороны коагулограммы, характерные для ДВС-синдрома.

Занятие 2 «Патология лейкона»

Цель: Изучить количественные и качественные нарушения в системе лейкона при реактивных состояниях и лейкозах

План выполнения работы:

Часть 1 - (2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Качественные и количественные изменения в системе лейкона. Понятие о лейкомоидных реакциях.
2. Лейкоцитарная формула. Ее значение для клиники.
3. Этиология и патогенез лейкопений. Механизмы развития нейтропений и агранулоцитоза.
4. Этиология патогенез лейкоцитозов. Типы нейтрофильных лейкоцитозов.
5. Причины и механизмы развития лимфоцитозов и моноцитозов.
6. Причины и механизмы развития эозинофилий и базофилий.
7. Этиология и патогенез лейкозов. Принципы классификации лейкозов.
8. Картина периферической крови и костного мозга при острых и хронических лейкозах.

Часть 2 –(1 час)

Общий инструктаж по практикуму.

Выполнение практической части занятия, оформление протокола.

Опыт 1. Подсчет количества лейкоцитов при постгеморрагической анемии.

Методика: Техника взятия венозной крови у крысы. Под нембуталовым наркозом (30 мг/кг) у крысы вызвать острую кровопотерю (15% от объема циркулирующей крови). Затем для подсчета количества лейкоцитов взять 0,1 мл венозной крови и поместить на часовое стекло, предварительно обработанное раствором гепарина (250 Ед. на 1 мл физиологического раствора).

Для подсчета количества лейкоцитов из капли крови, помещенной на часовое стекло, ровным столбиком набрать 20 мкл крови и поместить в пробирку с 0,4 мл 3% раствора уксусной кислоты. Кровь осторожно выдуть в раствор кислоты и, не смешивая содержимое пробирки, в верхнем слое раствора уксусной кислоты аккуратно промыть пипетку. После этой манипуляции содержимое пробирки перемешать между руками. Через 10-15 мин содержимое пробирки вновь тщательно перемешать, на стеклянной палочке каплю раствора лейкоцитов поместить под притертое стекло камеры Горяева. Через 3 минуты приступить к подсчету клеток. Под малым увеличением микроскопа окуляр $\times 15$, объектив $\times 8$ сосчитать клетки в 100 больших квадратах. Рассчитать количество лейкоцитов по формуле:

$L = a \cdot 4000 \cdot 20 / 1600$ в 1 мкл,

где a - количество лейкоцитов в 100 больших квадратах;

* - знак умножения;

1/4000 - объем одного малого квадрата;

1600 — количество малых квадратов в 100 больших;

1/20 - степень разведения крови.

Полученную при подсчете цифру лейкоцитов перевести из внесистемной в системную величину, учитывая, что системной единицей объема является 1 литр.

Полученные результаты запротоколировать. Сделать вывод о характере количественных нарушений в лейконе при постгеморрагической анемии. Объяснить их механизмы развития.

Опыт 2. Подсчет количества лейкоцитов при острой постгеморрагической анемии через 5 дней после кровопотери.

Методика: Техника взятия периферической крови у крысы через 5 дней после острой кровопотери. Под эфирным наркозом отсечь кончик хвоста у крысы. Первую каплю крови убрать ватным тампоном. Из вновь выступившей капли крови приготовить мазки и взять кровь для подсчета лейкоцитов. Подсчет количества лейкоцитов провести по описанной методике опыта №1. Результаты запротоколировать. Сделать вывод о характере количественных нарушений в лейконе, и объяснить механизмы их развития.

Опыт 3. Подсчет лейкоцитарной формулы у больного с острым лейкозом.

Методика: Изучение мазка крови проводится с масляной иммерсионной системой. В окрашенных мазках дают оценку величины, формы, окраски и структуры клеток. При подсчете лейкоцитарной формулы нужно помнить, что различные виды лейкоцитов распределяются по стеклу неравномерно: более крупные клетки (моноциты, нейтрофилы) располагаются по периферии (вдоль верхнего и нижнего края мазка), а более легкие (лимфоциты) преобладают в центре мазка. Распространен следующий способ подсчета. По верхнему и нижнему краю мазка считают, передвигая мазок по зигзагообразной линии: 3 поля зрения по самому краю в горизонтальном направлении, затем по направлению к середине мазка, вновь направляют к краю, сосчитывают 3 поля зрения и т.д. В каждом участке двух мазков крови подсчитывают 50 клеток. Определив процентное соотношение видов лейкоцитов, зная их общее количество в крови, определяют лейкоцитарный профиль (абсолютное содержание каждого вида лейкоцитов в единице объема крови).

Пример. Общее количество лейкоцитов $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – 30%. Абсолютное содержание лимфоцитов в крови составляет $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$.

Зарисовать клетки крови, сравнить полученные данные при подсчете лейкоцитарной формулы с нормальными показателями,

Опыт 4. Подсчет лейкоцитарной формулы у больного с хроническим лимфолейкозом. *Методика:* С помощью счетной машинки, подсчитать лейкоцитарную формулу готового мазка. Зарисовать клетки крови, сравнить полученные данные при подсчете лейкоцитарной формулы с нормальными показателями. Объяснить механизмы развития выявленных отклонений показателей лейкограммы.

Опыт 5. Подсчет лейкоцитарной формулы больного с хроническим миелолейкозом.

Методика: С помощью счетной машинки, подсчитать лейкоцитарную формулу готового мазка. Зарисовать клетки, характерные для данного вида лейкоза. Запротоколировать результаты. Объяснить механизмы развития обнаруженных изменений. Сформулировать вывод о количественных и качественных нарушениях в лейконе при хроническом миелолейкозе.

Опыт 6. Подсчет лейкоцитарной формулы у лиц с воспалительными и инфекционными заболеваниями.

Методика: С помощью счетной машинки, подсчитать лейкоцитарную формулу готового мазка. Определить лейкоцитарный профиль лейкограммы.

Зарисовать клетки крови, сравнить полученные данные при подсчете лейкоцитарной формулы с нормальными показателями. Объяснить механизмы развития выявленных отклонений показателей лейкограммы.

Ответы на вопросы:

1. Качественные и количественные изменения в системе лейкона. Понятие о лейкомоидных реакциях

Общее количество лейкоцитов в крови здорового взрослого человека в условиях покоя и натощак колеблется от $4,5$ до $9 \times 10^9/\text{л}$ ($4500-9000$ в 1 мкл). При различных заболеваниях уровень их может изменяться, что сопровождается в ряде случаев появлением в крови патологических форм лейкоцитов.

Патологические формы лейкоцитов подразделяют на регенеративные (обнаруживаемые в норме только в костном мозге) и дегенеративные (деструктивно измененные) формы. Признаками дегенерации являются: токсогенная зернистость в цитоплазме нейтрофилов, образование которой связано с коагуляцией белков под действием инфекционного или токсического агента; вакуолизация цитоплазмы и (реже) ядра - признак жировой дегенерации клетки, наиболее характерен для абсцессов, тяжелых форм сепсиса, лучевой болезни; анизоцитоз лейкоцитов - появление микро-и гигантских форм клеток; гипохроматоз - потеря ядром способности нормально окрашиваться, при этом оно может сохранять четкие контуры (хроматинолиз) либо не имеет их (кариолиз); фрагментация - отшнуровка от ядра отдельных его фрагментов; пикноз (уплотнение структуры хроматина) и рексис ядра - распад его на отдельные, не связанные между собой пикнотичные части; гиперсегментация ядер нейтрофилов (при анемии Аддисона - Бирмера, лучевой болезни) и др.

Лейкемоидные реакции - патологические реакции системы крови, характеризующиеся изменениями в периферической крови (увеличением общего количества лейкоцитов до $30 \cdot 10^9/\text{ч}$ и выше, появлением незрелых форм лейкоцитов), сходными с таковыми при лейкозах и исчезающими после купирования вызвавшего их первичного процесса. Выделяют две большие группы лейкомоидных реакций: миелоидного типа и лимфатического (моноцитарно-лимфатического) типа. В свою очередь, лейкомоидные реакции миелоидного типа подразделяют на реакции с картиной крови, соответствующей таковой при хроническом миелолейкозе (при инфекционно-воспалительных заболеваниях, интоксикациях, лимфогранулематозе и др.), и так называемые большие эозинофилии крови (при паразитарных инвазиях, аллергических заболеваниях, коллагенозах и др.). Среди лейкомоидных реакций лимфатического типа наиболее важной в практическом отношении является моноцитолимфатическая реакция крови при инфекционном мононуклеозе, при которой в периферической крови обнаруживаются атипичные мононуклеары («лимфомоноциты»), сходные по морфологии с властными клетками.

2. Лейкоцитарная формула. Ее значение для клиники.

Лейкоцитарная формула (лейкограмма) — процентное соотношение различных видов лейкоцитов, определяемое при подсчёте их в окрашенном мазке крови под микроскопом.

Существует такое понятие, как сдвиг лейкоцитарной формулы влево и вправо.

* Сдвиг лейкоцитарной формулы влево — увеличение количества незрелых (палочкоядерных) нейтрофилов в периферической крови, появление метамиелоцитов (юных), миелоцитов;

* Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо — уменьшение нормального количества палочкоядерных нейтрофилов и увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов с гиперсегментированными ядрами (мегалобластная анемия, болезни почек и печени, состояние после переливания крови).

Лейкоциты в зависимости от плотности распределяются в мазках неравномерно: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы — по периферии, ближе к краям; моноциты, лимфоциты — ближе к середине.

Клиническое значение

В клинической практике лейкоцитарная формула имеет большое значение, так как при любых изменениях в организме процентное содержание одних видов клеток белой крови увеличивается или уменьшается за счёт увеличения или уменьшения в той или иной степени других. По данным лейкоцитарной формулы можно судить о ходе патологического процесса, появлении осложнений и прогнозировать исход болезни. Данные лейкоцитарной формулы необходимо сопоставлять с клиническим проявлением болезни.

Нейтрофилы в норме представлены тремя или двумя группами: могут присутствовать в малом количестве либо отсутствовать юные (ю) 1-5%; палочкоядерные (п/я) 1-5% и сегментоядерные (с/я) 40-68%. Они обладают, в основном, бактерицидной и дезинтоксикационной функциями, нося условное название микрофагов (что отражает ведущий механизм их иммунной функции — фагоцитоз).

В зависимости от степени зрелости и формы ядра в периферической крови выделяют палочкоядерные (более молодые) и сегментоядерные (зрелые) нейтрофилы. Более молодые клетки нейтрофильного ряда – юные (метамиелоциты), миелоциты, промиелоциты – появляются в периферической крови в случае патологии и являются свидетельством стимуляции образования клеток этого вида. Длительность циркуляции нейтрофилов в крови составляет в среднем примерно 6,5 часов, затем они мигрируют в ткани.

Пределы нормы содержания нейтрофилов в лейкоцитарной формуле:

Взрослые 47 – 72 %

У детей в норме происходит 2перекреста лейкоцитарной формулы в возрасте 5-ти дней и 4-5 лет, при этом до 5дней преобладают нейтрофилы над лимфоцитами, почти как у взрослого человека, затем происходит первый перекрест: соотношение лимф./нейтр. из $\approx 20\%/60\%$ превращается в $60\%/20\%$, так сохраняется до второго перекреста лейкоцитарной формулы, обычно он происходит в 4года, но допустимо до 5 лет, после которого содержание и пропорции нейтрофилы/лейкоциты соответствует нормам взрослого человека.

Увеличение (нейтрофилия) вызывают:

- * воспалительные процессы;
- * инфаркт миокарда, легкого;
- * злокачественные новообразования;
- * многие инфекционные процессы.

К уменьшению (нейтропения) приводят:

* вирусные инфекции (гепатит, корь, краснуха, грипп, ветряная оспа, полиомиелит);

* инфекции, вызванные простейшими (токсоплазма, малярия);

* постинфекционные состояния;

* апластические анемии;

* грибковые инфекции;

* хронические бактериальные инфекции (стрепто- или стафилококковые, туберкулез, бруцеллез)

* проведение лучевой терапии

Увеличение количества незрелых нейтрофилов (сдвиг влево):

- * Острые воспалительные процессы (крупозная пневмония);
- * Некоторые инфекционные заболевания (скарлатина, рожистое воспаление, дифтерия);
- * Злокачественные опухоли (рак паренхимы почки, молочной и предстательной желез) и метастазирование в костный мозг;
- * Миелопролиферативные заболевания, особенно хронический миелолейкоз;
- * Туберкулёз;
- * Инфаркт миокарда;
- * Кровотечения;
- * Гемолитический криз;
- * Сепсис;
- * Интоксикации;
- * Шок;
- * Физическое перенапряжение;
- * Ацидоз и коматозные состояния.

Эозинофилы (Э) — также обладают фагоцитарными свойствами, но это свойство используют прежде всего для участия в аллергическом процессе. Они фагоцитируют комплекс антиген-антитело, образованные преимущественно Ig E.

Нормы содержания эозинофилов:

Взрослые 0,5 – 5,0 %

Дети до 12 лет 0,5 – 7,0 %

12 – 16 лет 0,5 – 6,0 %

Увеличение (эозинофилия) наблюдается при:

- * аллергических состояниях (бронхиальная астма, аллергические поражения кожи, сенная лихорадка);
- * глистной инвазии (аскаридоз, эхинококкоз, лямблиоз, трихинеллез, стронгилоидоз);
- * инфекционных заболеваниях (в стадии выздоровления);
- * после введения антибиотиков;
- * коллагенозах;

Уменьшение (эозинопения) встречается при:

- * некоторых острых инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, дизентерия);
- * остром аппендиците;
- * сепсисе;
- * травмах;
- * ожогах;
- * хирургических вмешательствах;
- * в первые сутки развития инфаркта миокарда.

Базофилы (Б) — участвуют в воспалительных и аллергических процессах в организме.

В норме: 0 — 1 %

Увеличение базофилов бывает при:

- * аллергических состояниях;
- * заболеваниях системы крови;
- * острых воспалительных процессах в печени;
- * эндокринных нарушениях;
- * хронических воспалениях в желудочно-кишечном тракте;
- * язвенном воспалении кишечника;
- * лимфогранулематозе.

Уменьшение базофилов встречается при:

- * длительной лучевой терапии;
- * острых инфекциях;
- * остром воспалении легких;
- * гиперфункции щитовидной железы;
- * стрессовых состояниях.

Моноциты (М) — относятся к агранулоцитам. Относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров. Они удаляют из организма отмирающие клетки, остатки разрушенных клеток, денатурированный белок, бактерии и комплексы антиген-антитело.

В норме содержание моноцитов в крови: 3-11 %

Увеличение (моноцитоз) встречается при:

- * инфекционных заболеваний (туберкулез, сифилис, протозойные инфекции);
- * некоторых заболеваниях системы крови;
- * злокачественных новообразованиях;
- * коллагенозах;
- * хирургических вмешательствах;
- * в период выздоровления после острых состояний.

Уменьшение (моноцитопения) встречается:

- * после лечения глюкокортикоидами;
- * тяжелых септических процессах;
- * брюшном тифе.

Лимфоциты (Л/Ф) бывают трёх видов: Т-, В- и НК-лимфоциты. Они участвуют в распознавании антигенов. Т-лимфоциты участвуют в процессах клеточного иммунитета, а В-лимфоциты — в процессах гуморального иммунитета. НК-лимфоциты (естественные или натуральные киллеры, англ. natural killer cell, NK cell) — большие гранулярные лимфоциты, обладающие естественной цитотоксичностью против раковых клеток и клеток, зараженных вирусами.

Нормы содержания лимфоцитов в лейкоцитарной формуле:

Взрослые 19 – 37 %

Норма лимфоцитов у детей - см. описание нейтрофилов - перекрест лейкоцитарной формулы

Увеличение (лимфоцитоз) встречается:

- * после тяжелого физического труда;
- * во время менструации;
- * острых инфекционных заболеваний (ветряная оспа, краснуха, коклюш);
- * вирусных инфекциях (грипп, аденовирусная и цитомегаловирусная инфекции).

Уменьшение (лимфопения) встречается при:

- * вторичных иммунных дефицитах;
- * лимфогранулематозе;
- * тяжелых вирусных заболеваниях;
- * приеме кортикостероидов;
- * злокачественных новообразованиях;
- * почечной недостаточности;
- * недостаточности кровообращения.

3. Этиология и патогенез лейкопений. Механизмы развития нейтропений и агранулоцитоза

Лейкопения - уменьшение общего количества лейкоцитов ниже 4-10 $9/l$. Наиболее часто развитие лейкопении связано с уменьшением абсолютного числа нейтрофилов (нейтропения). Лимфоцитопения может иметь место при лимфогранулематозе, пневмонии, сепсисе, коллагенозах и некоторых других заболеваниях, но редко является причиной лейкопении. Моноцитопения, эозинопения хотя и имеют существенное диагностическое значение, но не отражаются на общем количестве лейкоцитов.

В основе патогенеза лейкопении (нейтропении) лежат три механизма: 1) угнетение лейко-поэтической функции костного мозга с нарушением продукции лейкоцитов, их созревания и выхода в периферическую кровь; 2) повышенное разрушение клеток в сосудистом русле; 3) перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле, задержка их в органах-депо.

Нейтропении, обусловленные уменьшением продукции нейтрофилов в костном мозге. Развитие их связано прежде всего с нарушением пролиферации, дифференцировки и созревания стволовых гемопоэтических клеток (при миелотоксическом и иммунном воздействии различных токсических веществ и лекарственных препаратов), в случаях выпадения стимулирующей дифференцировку стволовых клеток функции Т-лимфоцитов, а также при «внутреннем» дефекте клеток-предшественниц гранулоцитопоэза - потере способности их к дифференцировке в клетки нейтрофильного ряда при сохраняющейся способности к нормальной дифференцировке в эозинофильные, базофильные и моноцитарные клетки. К снижению костномозговой продукции нейтрофилов приводят также уменьшение плацдарма гранулоцитопоэза из-за вытеснения гемопоэтических клеток опухолевыми клетками при лейкозах и карцинозах (метастазах рака в костный мозг), дефицит различных веществ, необходимых для пролиферации, дифференцировки и созревания кроветворных клеток (белки, аминокислоты, витамины В12, фолиевая кислота и др.), патология клеток, образующих гемопоэтические факторы роста и цитокины (ГМ-КСФ, Г-КСФ, ИЛ-3, М-КСФ и др.), и ряд других причин.

Нейтропении, обусловленные интенсивным разрушением нейтрофилов. Разрушение нейтрофилов может происходить под влиянием антител типа лейко-агглютининов, которые образуются при переливании крови (особенно лейкоцитарной массы), под влиянием некоторых лекарственных препаратов, являющихся аллергенами-гаптенами (сульфаниламиды, амидопирин и др.), при заболеваниях, сопровождающихся увеличением количества циркулирующих в крови иммунных комплексов (аутоиммунные заболевания, лимфомы, опухоли, лейкозы и др.), при действии токсических факторов инфекционного происхождения (тяжелые инфекционные заболевания, обширные воспалительные процессы). Нейтропения может развиваться вследствие повышенного разрушения нейтрофилов в селезенке при заболеваниях, сопровождающихся гиперспленизмом (коллагенозы, цирроз печени, гемолитическая анемия, болезнь Фелти и др.).

Нейтропения, связанная с перераспределением нейтрофилов внутри сосудистого русла. Наблюдается при шоке, неврозах, острой малярии и некоторых других состояниях в результате скопления клеток в расширенных капиллярах органов-депо (легкие, печень, кишечник). Перераспределительная нейтропения имеет временный характер и, как правило, сменяется лейкоцитозом.

Агранулоцитоз - клинико-гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным отсутствием нейтрофильных гранулоцитов в крови. Условно за агранулоцитоз принимают состояние, при котором уровень гранулоцитов ниже $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или общее количество лейкоцитов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

Наиболее часто развитие агранулоцитоза связано с приемом медикаментов (цитостатические препараты, амидопирин, аминазин, антигрибковые средства, сульфаниламиды, некоторые антибиотики и др.). Во многих случаях этиологические факторы, приводящие к возникновению тяжелой гранулоцитопении, остаются неустановленными («генуинные», или идиопатические агранулоцитозы).

По механизму развития агранулоцитоза подразделяют на миелотоксический и иммунный. В основе миелотоксического агранулоцитоза лежит угнетающее действие медикаментозных препаратов и других повреждающих факторов на пролиферативную активность гранулоцитарных элементов костного мозга, вследствие чего развивается гипоплазия гранулоцитопоэза; возможность возникновения тяжелой гранулоцитопении при этом определяется суммарной дозой принятого препарата. Миелотоксический агранулоцитоз обычно сочетается с анемией и тромбоцитопенией.

Ведущее значение в патогенезе иммунных (гаптенных) агранулоцитозов имеет появление в организме антител (агглютинины, лизины и т.д.), действие которых направлено против собственных лейкоцитов периферической крови. Считается, что медикаментозные препараты выступают в роли гаптенов, образующих комплексные соединения с белками плазмы и мембран лейкоцитов. Вырабатываемые на образовавшийся «чужеродный» комплекс (антиген) антитела, фиксируясь на поверхности лейкоцитов, вызывают их разрушение. Как правило, при иммунном агранулоцитозе снижается содержание только лейкоцитов.

Классическим клиническим проявлением агранулоцитоза независимо от причин и механизмов его развития является язвенно-некротическая ангина (*angina agranulocytotica*), развивающаяся вследствие подавления защитных реакций организма (снижения резистентности к бактериальной флоре).

4. Этиология патогенез лейкоцитозов. Типы нейтрофильных лейкоцитозов.

Лейкоцитоз - увеличение общего количества лейкоцитов (или их отдельных форм) за пределы верхней границы нормы при физиологических и патологических процессах. Лейкоцитоз носит временный характер и исчезает вместе с причиной, его обусловившей; это не самостоятельное заболевание, а реакция крови на соответствующие этиологические факторы. В зависимости от природы этих факторов различают физиологические и патологические лейкоцитозы.

К физиологическим лейкоцитозам относят алиментарный (пищеварительный), развивающийся через 2-3 ч после приема пищи; миогенный - при мышечном напряжении; эмоциональный - вследствие психического возбуждения, а также лейкоцитоз новорожденных (в течение первых двух дней жизни), беременных (развивающийся с 5-6-го мес беременности) и рожениц (отмечающийся во второй неделе после родов). Кратковременный физиологический лейкоцитоз имеет перераспределительный характер и связан с выходом в кровяное русло запасов зрелых лейкоцитов из органов-депо; более длительный (новорожденных, беременных) обусловлен повышенной функцией миелоидного ростка костного мозга.

Среди патологических лейкоцитозов различают: инфекционный - при пневмонии, менингите, скарлатине и ряде других инфекционных заболеваний; воспалительный (особенно при гнойных воспалительных процессах) - при различного рода травмах: повреждении электрическим током, действии высокой и низкой температуры и т. д.; токсогенный - при действии вредных веществ как экзогенного, так и эндогенного происхождения; постгеморрагический – наступающий

Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия) - увеличение содержания нейтрофилов в гемограмме свыше 65%. Наблюдается при острых инфекционных заболеваниях, гнойных воспалительных процессах, инфаркте миокарда, укусах ядовитых насекомых, после острой кровопотери, а также при алиментарном и эмоциональном физиологических лейкоцитозах. Важное практическое значение имеет определение степени ядерного сдвига в лейкоцитарной формуле. По этому признаку различают шесть видов нейтрофильного лейкоцитоза:

- 1) без ядерного сдвига - увеличение количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза;
- 2) с гипорегенеративным ядерным сдвигом влево - увеличение содержания палочкоядерных форм нейтрофилов (свыше 5%) на фоне нейтрофилии; характерен для легкого течения ряда инфекций и воспалений;
- 3) с регенеративным ядерным сдвигом влево - на фоне нейтрофилии и увеличенного содержания палочкоядерных форм обнаруживаются метамиелоциты; общее количество лейкоцитов, как правило, увеличено; характерен для гнойно-септических процессов;
- 4) с гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево - характеризуется появлением в гемограмме еще более молодых форм лейкоцитов (миелоциты и даже отдельные промиелоциты и миелобласты), при этом эозинофилы часто вообще отсутствуют (анэозинофилия). Подобная картина является тревожным показателем, указывающим на неблагоприятное течение инфекционных и гнойно-септических заболеваний;
- 5) с дегенеративным ядерным сдвигом влево – повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов сопровождается появлением значительного числа деструктивно измененных сегментоядерных форм (пикноз ядер, токсогенная зернистость и вакуолизация цитоплазмы и т. д.). Дегенеративный ядерный сдвиг влево является показателем угнетения функциональной активности костного мозга и может иметь место при тяжелом течении инфекционных заболеваний, при эндогенной интоксикации и т. д.;
- 6) с дегенеративным ядерным сдвигом вправо - характеризуется появлением в гемограмме гиперсегментированных (свыше 5 сегментов) нейтрофилов; отмечается при лучевой болезни, злокачественной анемии Аддисона - Бирмера, но в ряде случаев может обнаруживаться и у практически здоровых людей

5. Причины и механизмы развития лимфоцитозов и моноцитозов.

Лимфоцитоз - увеличение содержания лимфоцитов свыше 45% . Физиологический лимфоцитоз характерен для детей первых 10 лет жизни, а также отмечается у вегетарианцев и после физических нагрузок (миогенный). В условиях патологии лимфоцитоз развивается при ряде инфекционных заболеваний (брюшной тиф, свинка,

коклюш, малярия, бруцеллез, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, сифилис и др.), а также при алиментарной дистрофии, бронхиальной астме и некоторых эндокринных расстройствах (евнухоидизм, микседема, акромегалия).

Моноцитоз - увеличение числа моноцитов свыше 9%, является показателем развития в организме иммунных процессов; характерен для целого ряда острых инфекционных и вирусных заболеваний (оспа, корь, свинка, краснуха, дифтерия и др.).

6. Причины и механизмы развития эозинофилий и базофилий.

Эозинофилия - увеличение содержания эозинофилов свыше 5%. По современным представлениям эозинофилия является своеобразной реакцией организма на поступление в него чужеродных белков и гистамина и связана с антитоксической и фагоцитарной функцией эозинофилов.

Развитие эозинофилии имеет место при различных аллергических заболеваниях и синдромах (бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница и др.); при паразитарных заболеваниях (описторхоз, аскаридоз, лямблиоз и др.), некоторых кожных болезнях (псориаз, экзема), коллагенозах (ревматизм, дерматомиозит), гемобластозах (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз), некоторых эндокринопатиях (гипофизарная кахексия, микседема и др.), ряде инфекционных заболеваний (скарлатина, сифилис, туберкулез), при применении некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды и др.); описаны также наследственные формы эозинофилии.

Базофилия - редкая форма лейкоцитоза, встречающаяся при хроническом миелолейкозе, гемолитических анемиях, гемофилии, а также при вакцинациях и введении в организм чужеродного белка.

7, 8. Этиология и патогенез лейкозов. Принципы классификации лейкозов. Картина периферической крови и костного мозга при острых и хронических лейкозах

Лейкоз — злокачественное заболевание органов кроветворения, возникающее в результате прогрессирующей клеточной гиперплазии в кроветворных органах, когда процессы клеточного деления (пролиферации) преобладают над процессами созревания (дифференциации). В последующем патологические очаги кроветворения образуются в различных органах, в том числе и в слизистой оболочке полости рта. Клетки крови при лейкозах анаплазируются, т.е. утрачивают нормальное морфологическое строение и физиологические функции и приобретают новые бластомные свойства. В зависимости от степени анаплазии опухолевых клеток крови и характера течения лейкозы делят на острые и хронические.

Острые лейкозы.

Острый лейкоз — это форма болезни, при которой созревание лейкоцитов прекращается на самых ранних, бластных стадиях развития. Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается у 90,9% больных острым лейкозом.

Принято считать, что острый лейкоз начинается внезапно. Однако, как следует из данных литературы, болезнь длительное время может протекать бессимптомно, проявляясь в виде воспалительного или дистрофического процесса, в том числе и в полости рта.

Следует отметить трудности диагностики лейкозов, в тех случаях, когда изменения, даже выраженные, определяются только в полости рта. В диагностике острого лейкоза важная роль принадлежит общим симптомам (недомогание, быстрая утомляемость, субфебрильная температура, кишечные, маточные, носовые кровотечения и др.). Утверждают, что изменения слизистой оболочки рта особенно часто развиваются при острых лейкозах. При этом они могут быть первыми симптомами заболевания крови, которые замечает больной. В связи с этим стоматолог нередко первым сталкивается с такими больными и должен хорошо ориентироваться в этой патологии.

При осмотре отмечают бледность кожных покровов, бледность, пастозность, легкую ранимость и кровоточивость слизистой оболочки полости рта, кровоизлияния на деснах, щеках (особенно по линии смыкания зубов), небе, языке. Гематомы и геморрагии могут наблюдаться как на слизистой оболочке, так и на коже. Очень часто кровоточивость десен является первым клиническим признаком острого лейкоза. Десны при этом становятся рыхлыми, кровоточат, изъязвляются. Гиперплазия и инфильтрация десен лейкозными клетками бывает столь значительной, что коронки зубов почти полностью закрываются рыхлым, кровоточащим, местами изъязвленным валом, мешающим больному есть и разговаривать. Часто наблюдаются изъязвления и некрозы десен, особенно после удаления зубов. Нередко некрозы выявляются на миндалинах, в ретромолярной области и других отделах полости рта. Особенностью некротического процесса при остром лейкозе является его склонность к распространению на соседние участки слизистой оболочки. В результате могут возникать обширные язвы с неправильными контурами, покрытые серым некротическим налетом. Реактивные изменения вокруг язвы отсутствуют или выражены слабо. При наличии некротических изменений в полости рта больные жалуются на резкую болезненность и затруднение при приеме пищи, глотании, гнилостный зловонный запах изо рта, общую слабость, головокружение, головную боль. В начале развития язвенно-некротических изменений может отмечаться гиперсаливация, а затем количество слюны уменьшается, что связывают с дистрофическими процессами в слюнных железах. Отмечают, что этот процесс локализуется преимущественно на миндалинах, деснах, щеках и начинается с геморрагического синдрома. У этих больных происходит набухание десен, они становятся рыхлыми, сочными, на деснах, как и в других отделах полости рта, появляются изъязвления. Зубы нередко расшатываются, их приходится удалять, что обычно сопровождалось обильным и продолжительным кровотечением. Нередко изменяется и язык: увеличивается и становится отечным, покрывается темно-бурым налетом, на нем также возникают язвенные дефекты. Причины некротических процессов на слизистой оболочке рта при остром лейкозе окончательно не выяснены. Считают, что некрозы могут возникать в результате распада лейкоэмических инфильтратов, на участках обширных кровоизлияний, а также вследствие нервно-трофических расстройств в тканях и нарушения защитных сил организма. Обычно язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек у больных острым лейкозом развивается на месте крупных лейкоэмических инфильтратов или кровоизлияний. Важным моментом является действие внешних факторов, особенно микробов. Лимфатические узлы при остром лейкозе увеличиваются незначительно — до 0,5—1 см, они мягкие, безболезненные. В некоторых случаях острый лейкоз может протекать с образованием выраженных специфических лейкоэмических инфильтратов в коже и слизистой оболочке полости рта. В результате образования инфильтратов в деснах происходит резкая деформация десневого края, неба и др. Лейкоэмические инфильтраты могут изъязвляться, что нередко приводит к кровотечениям. Такое поражение десен обычно держится стойко и с трудом поддается лечению даже при совместном ведении больного гематологом и стоматологом. Гистологически определяют некрозы слизистой оболочки полости рта

разной глубины — от гибели только поверхностных слоев эпителия до обширных поражениях с вовлечением всей толщи эпителия, собственно слизистой оболочки и даже подслизистого слоя. Окружающие участок некроза ткани инфильтрированы лимфатическими, плазматическими, ретикулярными и другими клетками. На некоторых участках мощные клеточные инфильтраты как бы замещают соединительную ткань. Наблюдаются выраженные полнокровие сосудов, а также изменения в костной ткани в виде резорбции межзубных перегородок. Выраженность резорбции зависит не от давности процесса, а от его интенсивности и сопротивляемости организма.

Решающим в диагностике лейкозов являются результаты исследования костного мозга

Хронические лейкозы.

Хронические лейкозы отличаются от острых относительно более благоприятным и длительным течением. При хронических лейкозах слизистая оболочка рта поражается реже, чем при острых формах. Хронические лейкозы в зависимости от характера поражения кроветворных органов делят на миелопролиферативные (миелолейкозы) и лимфопрлиферативные (лимфолейкозы) формы.

Хронический миелолейкоз проходит две стадии: доброкачественную, продолжающуюся несколько лет, и злокачественную (терминальную), которая длится 3—6 мес. Первая стадия чаще начинается без выраженных клинических симптомов, затем появляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до промиелоцитов и единичных бластных клеток. Во второй стадии и в первой во время бластных кризов в крови много бластных форм (миелобласты, гемоцитобласты), отмечается быстрый рост количества лейкоцитов в крови. По мере прогрессирования лейкоза развивается анемия, тромбоцитопения, сопровождающаяся гемorragиями.

Хронический лимфолейкоз, часто развивающийся обычно у лиц среднего и пожилого возраста, характеризуется длительным доброкачественным течением и значительным увеличением количества лейкоцитов в крови (среди них преобладают лимфоциты). Лейкозные лимфоцитарные инфильтраты локализуются в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, печени. Начальный период хронических лейкозов часто протекает незаметно для больного. Возникающие в период обострения изменения слизистой оболочки полости рта имеют характер гемorragий, язвенно-некротических поражений и опухолевых разрастаний. В период терминального обострения болезни нередко наблюдаются обширные язвенно-некротические поражения слизистой-оболочки полости рта. Специфические поражения слизистой оболочки полости рта в виде инфильтратов и узлов наблюдаются у части больных хроническим лимфолейкозом. Образующиеся узелки и узлы имеют тестоватую консистенцию, подвижны, синюшной окраски, возвышаются над окружающей слизистой оболочкой. Процесс на слизистой оболочке может развиваться самостоятельно или распространиться с прилегающих участков кожного покрова. При этом небо, язык, миндалины поражаются обычно самостоятельно. Развивается такой процесс медленно. Гистологически определяются отек подслизистого слоя, умеренное его полнокровие, инфильтрация лимфоидными клетками. Может быть некроз слизистой оболочки. при этой форме имеется гиперплазия лимфоидного аппарата полости рта, полнокровие сосудов подслизистого слоя, редкие кровоизлияния.

Цель: Познакомиться с некоторыми видами нарушения физико-химических свойств крови.

План проведения занятия:

Часть 1 - (2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Основные виды нарушений объема крови и гематокрита.
2. Причины, механизмы и диагностическое значение нарушений СОЭ.
3. Понятие об осмотической резистентности эритроцитов и механизмах ее нарушения при анемиях.
4. Механизмы гемостаза. Виды нарушений системы гемостаза.
5. Этиология и патогенез тромботического синдрома.
6. Этиология и патогенез гемоагических синдромов.
7. ДВС-синдром. Механизмы его развития.

Часть 2 –(1 час)

Общий инструктаж по практикуму

Выполнение и обсуждение практической части занятия, оформление протокола

Опыт 1. Определение времени свертываемости крови при постгеморрагической анемии (метод Бюркера).

Методика: На часовое стекло поместить небольшую каплю дистиллированной воды и на нее капнуть каплю крови (в 2-3 раза больше), взятую из вены подопытного кролика. Отметить момент взятия крови. Через каждые 30 с, опуская стеклянную палочку в каплю, уловить образование нитей фибрина. Начало процесса свертывания крови – появление нитей фибрина, окончанием считается момент, когда вся капля крови тянется за палочкой.

Запротоколировать результаты. На основании полученных данных сформулировать вывод о характере нарушений свертываемости крови при постгеморрагической анемии.

Опыт 2. Определение времени рекальцификации плазмы при постгеморрагической анемии.

Методика: В пробирку, находящуюся в водяной бане при температуре 37°C, ввести 0,2 мл 0,227% раствора хлорида кальция и 0,1 мл 0,85 % раствора хлорида натрия. Через 1 мин добавить 0,1 мл испытываемой плазмы, немедленно включить секундомер и заметить время образования сгустка фибрина. Исследование повторяют 2-3 раза и вычисляют средний результат. Нормальные величины: 60-120 с.

Запротоколировать результаты. На основании полученных данных сформулировать вывод о характере нарушений свертываемости крови при постгеморрагической анемии.

Опыт 3. Определение осмотической резистентности эритроцитов при постгеморрагической анемии.

Методика: Схема постановки реакции и получения концентрации гипотонического раствора хлорида натрия.

препарат, мл	номер пробирки								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1% хлорид натрия	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	-
дист. вода	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
полученная концентрация в %	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	-

В каждую пробирку добавить по 2—3 капли крови. Определить через 1 ч начало и окончание гемолиза. Объяснить механизм нарушения осмотической резистентности эритроцитов при постгеморрагической анемии.

Опыт 4. Определение гематокритной величины при постгеморрагической анемии.

Методика: 1. Промыть гематокритный капилляр раствором гепарина.
2. Надеть мундштук на капилляр гематокрита.
3. Закрыть капилляр при помощи резинового уплотнителя с обеих сторон.
4. Поставить два капилляра в центрифугу. Центрифугировать при 3000 об/мин течение 10 мин.

Запротоколировать результаты. На основании полученных данных сформулировать вывод о характере изменений объемного индекса крови при постгеморрагической анемии.

Опыт 5. Определение протромбинового времени методом Квика.

Методика. В пробирку налить 0,1 мл испытуемой плазмы, 0,1 мл суспензии тромбопластина и погрузить в водяную баню при 37—38°C. Через 1 мин туда же добавить 0,1 мл 0,277% раствора хлористого кальция, включить секундомер и отметить время образования сгустка. Исследование повторяют и вычисляют средний результат.

Определение протромбинового времени — это определение времени от момента внесения плазмы крови до появления хлопьев фибрина.

Протромбиновое время здорового кролика, определенное этим методом при разведении крови 1:4 (1 мл оксалата натрия — 4 мл крови), равно 12-20 с (в зависимости от активности тромбина).

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Основные виды нарушений объема крови и гематокрита.

Цельная кровь состоит из форменных элементов и жидкой части — плазмы. Форменные элементы в среднем составляют 35—48 %, плазма — 65—52 %. Отношение объема форменных элементов к объему плазмы носит название гематокрита.

Различные патологические процессы сопровождаются изменениями общей массы циркулирующей крови и соотношения между форменными элементами крови и плазмы. Рассматривают три типовые формы таких нарушений: нормоволемия, гипervолемия, гиповолемия.

Нормоволемия (от лат. norma — образец, франц. volume — объем). Общий объем крови в организме не изменен, но нарушено обычное соотношение форменных элементов и плазмы. Поэтому выделяют нормоволемию олигоцитемическую и полицитемическую.

Олигоцитемическая нормоволемия. Характеризуется уменьшением количества форменных элементов крови. Показатель гематокрита падает ниже 35 %. Причины

олигоцитемической нормоволемии - гемолиз, подавление гемопоэза. Снижение числа эритроцитов в крови приводит к гипоксемии и последующей гипоксии. Снижение числа лейкоцитов тормозит сопротивляемость организма инфекциям, инвазиям. Тромбоцитарная недостаточность проявляется сниженной способностью крови к свертыванию.

Полицитемическая нормоволемия. Характеризуется увеличением числа клеток крови при ее нормальном объеме. Показатель гематокрита более 45 %. Хронические гипоксические состояния — наиболее частые причины полицитемической нормоволемии. Сгущение крови, повышение вязкости нарушают ее циркуляцию в сети капилляров. Замедление кровотока снижает интенсивность транскапиллярного обмена, способствует тромбообразованию и появлению инфаркта.

Гиперволемия (от греч. *huper* — над, сверх нормы, франц. *volume* — объем). Общий объем крови увеличен. По соотношению форменных элементов и плазмы крови рассматривают три формы гиперволемии: нормоцитемическую, полицитемическую, олигоцитемическую.

Нормоцитемическая гиперволемия. Увеличение общей массы крови не сопровождается изменением соотношения форменных элементов крови и плазмы. Показатель гематокрита остается в обычных пределах. Такая гиперволемия встречается довольно редко, она возможна за счет переливания крови, непродолжительна.

Полицитемическая гиперволемия. Увеличение общей массы крови происходит за счет форменных элементов. Основной причиной одновременного увеличения массы крови и форменных элементов считают хроническое кислородное голодание. Красный костный мозг усиленно выбрасывает в кровь эритроциты, находится в гиперрегенераторном состоянии. Полицитемию наблюдают при пороках сердца, недостатке кислорода в окружающей среде, хронической недостаточности кровообращения, недостаточности биологического окисления, эмфиземе легких. Эта форма гиперволемии представляет собой компенсаторную реакцию организма, обусловленную гиперрегенераторным состоянием клеток красного костного мозга. Олигоцитемическая гиперволемия. Характеризуется увеличением массы крови за счет ее жидкой части, поэтому подобное состояние носит еще название гидремии, гемодилуции. Показатель гематокрита меньше нижних значений физиологических колебаний. Олигоцитемическая гиперволемия может быть результатом затруднения образования и выведения мочи при заболеваниях почек, усиленного выброса антидиуретического гормона задней долей гипофиза.

Гиповолемия (от греч. *hypo* — ниже, франц. *volume* — объем). Представляет собой снижение общей массы крови в организме с нарушениями соотношения форменных элементов крови и плазмы. Рассматривают три ее формы: простую, олигоцитемическую и полицитемическую.

Простая гиповолемия. Возникает при равностепенном понижении объема клеток крови и плазмы. Гематокрит не изменен. Наиболее частые причины — острая кровопотеря, состояние коллапса, вызванного системной вазодилатацией, и торпидная фаза шока. Нормоцитемическая гиповолемия проявляется признаками, свойственными основному страданию, симптоматикой компенсаторных реакций.

Олигоцитемическая гиповолемия. Представляет собой уменьшение объема крови преимущественно за счет форменных элементов. Показатель гематокрита понижен. Снижение объема крови возможно за счет подавления гемопоэза.

Проявляется недостаточностью кровоснабжения органов и тканей, в случае непринятия лечебных мер гиповолемия может стать причиной гибели.

Полицитемическая гиповолемия. Развивается в результате преимущественной потери плазмы крови. Гематокритный показатель существенно превышает исходный, нормальный уровень. Важнейший признак дегидратации, сопровождающий диарею разного, чаще инфекционного, происхождения, гипертермию, лихорадочную реакцию, дефицит питьевой воды, сахарный и несахарный диабет, ожоговую болезнь.

Полицитемическая гиповолемия — важнейший патогенетический фактор в генезе основного заболевания. Потеря организмом воды сопровождается расстройством циркуляции крови, особенно в микроциркуляторном русле. Эксикоз (обезвоживание) весьма опасен для организма. Возникающая аутоинтоксикация способствует гибели больных.

2. Причины, механизмы и диагностическое значение нарушений СОЭ.

Оседание эритроцитов в вертикально расположенном капилляре происходит под влиянием силы земного притяжения за счёт того, что относительная плотность эритроцита больше плотности плазмы.

В норме наружная поверхность каждого эритроцита имеет отрицательный заряд, обусловленный сиаловыми кислотами, входящими в состав клеточных мембран. Одинаковый заряд вызывает силы отталкивания между клетками («электростатическая распорка»). В результате эритроциты находятся во взвешенном состоянии, оседают медленно, что и определяет нормальную СОЭ.

При патологических процессах на поверхности эритроцита скапливается большое количество молекул белка (фибриногена, гамма-глобулина, парапротеина и др.), которые ослабляют электростатический заряд и способствуют склеиванию (агрегации) эритроцитов между собой в виде монетных столбиков. Относительная плотность каждого агрегата в расчёте на единицу его объёма увеличивается, агрегаты начинают быстрее опускаться вниз и скорость оседания эритроцитов увеличивается.

СОЭ иногда ещё называют пробой на коллоидную устойчивость крови, поскольку именно растворённые в ней белки оказывают наибольшее влияние на данный показатель. Причём, альбумины, составляющие в норме до 60% от общего количества белка крови, препятствуют оседанию эритроцитов, а увеличение глобулинов и фибриногена, наоборот, ускоряет СОЭ.

Таким образом, повышенная СОЭ отражает стандартную ситуацию в белковом составе крови): увеличение фибриногена, увеличение альфа- и гамма-глобулинов, появление СРБ, снижение альбумина.

Не все белки вносят одинаковый вклад в величину СОЭ. Не оказывают существенного влияния на величину СОЭ гамма-глобулины. Практически всегда величину СОЭ определяют либо повышение фибриногена, либо снижение альбумина, либо комбинация из умеренных отклонений этих белков.

Возможен как синергетический эффект от воздействия факторов, влияющих на СОЭ, так и взаимная их нейтрализация.

Степени повышения СОЭ

Степень	Величина СОЭ	Параметры
1.	Диапазон нормы	Нормальная протеинограмма, нормальная агрегация эритроцитов, отсутствие микроциркуляторных нарушений
2.	15-30 мм/ч	Повышению фибриногена до 4,0-5,0 г/л либо повышению гамма-глобулинов до 22%, в подавляющем большинстве случаев при этом наблюдается умеренная или выраженная агрегация эритроцитов, умеренные, обратимые микроциркуляторные нарушения

3.	30-60 мм/ч	Либо преимущественное повышение фибриногена выше 6 г/л, либо повышение гамма-глобулинов выше 25%, резко выраженная агрегация эритроцитов, резко выраженные микроциркуляторные нарушения, возможность развития ДВС-синдрома
4.	60 мм/ч и выше	Все вышеперечисленные отклонения в крайней степени выраженности

Поскольку количественные и качественные изменения белков плазмы могут возникать при различных заболеваниях (воспалительные процессы, опухоли и пр.) ясно, что повышение СОЭ не является специфическим признаком, а лишь указывает на наличие в организме какого-то патологического процесса. При этом нормальное значение СОЭ не означает отсутствие заболевания.

1. Понятие об осмотической резистентности эритроцитов и механизмах ее нарушения при анемиях.

Резистентность эритроцитов - способность противостоять разрушительным воздействиям различных факторов: механическому повреждению, изменению осмотической концентрации, тепловой денатурации и др.

В клинике чаще всего определяют осмотическую резистентность эритроцитов, выражая ее в уровнях концентраций растворов хлорида натрия, при которых начинается и завершается гемолиз.

В норме у взрослых минимальная резистентность эритроцитов, т.е. осмотическая концентрация, при которой начинается гемолиз наименее устойчивых эритроцитов, соответствует 0,48-0,44% раствору хлорида натрия, уровень максимальной резистентности (полный гемолиз) равен концентрации хлорида натрия 0,32- 0,28%.

Уменьшение осмотической резистентности эритроцитов (повышение показателей минимальной и максимальной резистентности) наблюдается при гемолитической болезни новорожденных и наследственном микросфероцитозе, а также (в слабой степени выраженности) при токсикозах, бронхопневмониях, гемобластозах, циррозах печени и др.

Механизмы *снижения осмотической резистентности* обусловлены характером развивающегося патологического процесса: так, например,

- при сердечной недостаточности в качестве причины выступает набухание эритроцитов и гиперкапния;
- при наследственном сфероцитозе - появление эритроцитов с высоким индексом сферичности (соотношение между толщиной и диаметром эритроцита, в норме равно 0,27-0,28);
- при старении эритроцитов в основе снижения осмотической резистентности также лежит приобретение ими шаровидной формы и увеличение проницаемости клеточной оболочки.

Увеличение осмотической резистентности эритроцитов наблюдается при

- механической желтухе и атеросклерозе, что объясняется адсорбцией холестерина на эритроцитах.
- Вероятно, появлением в крови эритроцитов с низким индексом сферичности объясняется возрастание осмотической резистентности при некоторых полицитемиях, железодефицитной анемии, гемоглобинозе S и после массивных кровопотерь.

- При раке и амилоидозе осмотическая резистентность увеличивается из-за адсорбции продуктов белкового распада на эритроцитах.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№	Задача	Вопросы
1	Состояние суспензионной стабильности крови, показателем которой является СОЭ, во многом зависит и от других физико-химических ее свойств.	Укажите, какое свойство, учитывая особенности методики определения СОЭ, не может влиять на этот показатель? Дайте патофизиологическое обоснование данному явлению.
2	В Вашем распоряжении находятся растворы хлористого натрия разных концентраций.	В каком из растворов произойдет набухание клеток? Дайте патофизиологическое обоснование данному явлению.
3	При постановке реакции определения осмотической резистентности эритроцитов полный их гемолиз был отмечен в пробирке с 0,30% раствором хлористого натрия, а первые признаки гемолиза были отмечены в пробирке с концентрацией раствора 0,44%	Как изменена в этом случае осмотическая резистентность эритроцитов? Дайте патофизиологическое обоснование данному явлению.
4	У здорового человека максимальная резистентность эритроцитов составляет 0,28-0,30%, минимальная -0,44-0,46%.	От какого свойства зависят эти показатели? Дайте патофизиологическое обоснование данному явлению.
5	Состояние суспензионной стабильности крови, показателем которой является СОЭ, во много зависит от физико-химических её особенностей.	Какая особенность приводит к повышению этого показателя? Дайте патофизиологическое обоснование данному явлению.
6	Для определения осмотической резистентности эритроцитов готовится ряд пробирок с различной концентрацией раствора NaCl.	Укажите, при какой из перечисленных концентраций NaCl в норме происходит набухание и гемолиз эритроцитов?
7	Эритроциты $2,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 80 г/л, цветной показатель 1,0, ретикулоциты 50 %, тромбоциты $220,0 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,0 \times 10^9/л$, базофилы 1, эозинофилы 4, П/я 2, С/я 60, лимфоциты 26, моноциты 7, микрофероциты, осмотическая резистентность: верхняя граница 0,60 % NaCl, нижняя граница 0,40 % NaCl.	О какой патологии можно подумать? Какие исследования еще надо сделать?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

№ пп	Вопрос	Варианты ответа
1	Общее количество крови в организме здорового взрослого человека составляет (по отношению к массе тела) в среднем: (1)	1) 3% 2) 7% 3) 15%
2	Что такое показатель Ht? (1)	1) общий объём форменных элементов (в об.%) в периферической крови 2) отношение концентрации Hb к числу эритроцитов в единице объёма крови 3) отношение объёма плазмы к общему объёму крови
3	Укажите нормальные показатели Ht взрослого человека: (1)	1) 0,40–0,55 2) 0,45–0,65 3) 0,36–0,48 4) 0,32–0,52
4	Для гемолитической анемии характерна: (1)	1) олигоцитемическая гиповолемия 2) олигоцитемическая гиперволемия 3) полицитемическая гиповолемия 4) олигоцитемическая нормоволемия 5) полицитемическая нормоволемия
5	В первые минуты после острой кровопотери средней тяжести возникает: (1)	1) олигоцитемическая нормоволемия 2) нормоцитемическая гиповолемия 3) олигоцитемическая гиповолемия 4) полицитемическая гиповолемия
6	К концу первых вторых суток после острой кровопотери средней тяжести	1) полицитемическая гиповолемия 2) нормоцитемическая гиповолемия 3) олигоцитемическая нормоволемия

	наблюдается: (1)	4) олигоцитемическая гиповолемия 5) олигоцитемическая гиперволемия
7	Какой тип гипоксии развивается в организме в первые минуты после массивной острой кровопотери? (1)	1) гемический 2) циркуляторный 3) тканевой 4) респираторный
8	Какой тип гипоксии наблюдается в организме через 2–3 сут после острой кровопотери средней тяжести с успешным результатом проведённой терапии? (1)	1) смешанный (тканевой и циркуляторный) 2) тканевой 3) гемический 4) циркуляторный
9	Возможно ли развитие гиперволемии в сочетании с гипоосмией крови?	1) да 2) нет
10	Укажите изменения показателей функции ССС при гиповолемии: (3)	1) увеличение АД 2) снижение АД 3) снижение минутного выброса крови 4) увеличение минутного выброса крови 5) увеличение объёмной скорости кровотока 6) снижение объёмной скорости кровотока
11	Развитие полицитемической гиповолемии возможно при значительной потере жидкости через: (4)	1) лёгкие при длительной гипервентиляции 2) ЖКТ при повторной рвоте и/или диарее 3) почки при полиурии 4) кожу при усиленном длительном потоотделении 5) плевру при экссудативном плеврите 6) лёгкие при обширной пневмонии
12	Какие отёки сопровождаются олигоцитемической	1) сердечные 2) нефротические

	гиперволемией? (2)	<ul style="list-style-type: none"> 3) печёночные 4) нефритические 5) аллергические 6) кахектические
13	Укажите процессы, имеющие приспособительное значение для организма в ближайшие минуты и часы после острой кровопотери: (6)	<ul style="list-style-type: none"> 1) уменьшение венозного возврата крови 2) периферическая вазоконстрикция 3) централизация кровообращения 4) тканевая гипоперфузия 5) олигурия 6) гипервентиляция 7) тахикардия 8) закрытие периферических артериовенозных шунтов
14	Какие осложнения могут возникать при затяжном течении постгеморрагического коллапса? (4)	<ul style="list-style-type: none"> 1) недостаточность печени и почек 2) надпочечниковая недостаточность 3) лейкомоидная реакция 4) гипоксическая кома 5) ДВС–синдром 6) лейкопения
15	Как изменяются гемодинамические показатели в ближайшие минуты после острой кровопотери: (4)	<ul style="list-style-type: none"> 1) уменьшается ОЦК 2) повышается тонус резистивных сосудов мозга 3) снижается тонус резистивных сосудов мозга 4) повышается минутный объём сердца 5) снижается минутный объём сердца 6) повышается ОПСС 7) снижается ОПСС
16	Укажите, в каких случаях возникает полицитемическая гиперволемиа: (3)	<ul style="list-style-type: none"> 1) при переливании большого количества крови 2) у пациентов с пороками сердца 3) у пациентов с заболеваниями почек 4) у пациентов с эмфиземой лёгких 5) при спадении отёков 6) у пациентов с эритремией

		7) при парентеральном введении кровезаменителей
17	Укажите, в каких случаях возникает олигоцитемическая гиперволемиа: (3)	1) у пациентов в состоянии шока 2) у пациентов с пороками сердца 3) у пациентов с заболеваниями почек 4) у пациентов с эмфиземой лёгких 5) при устранении отёков 6) у больных эритремией 7) при парентеральном введении физиологического раствора 8) при парентеральном введении кровезаменителей
18	Укажите интервал времени, в течение которого обычно восстанавливается ОЦК (при потере 1000 мл) за счёт поступления в сосуды тканевой жидкости: (1)	1) 1–2 сут 2) 2–3 сут 3) 1–2 ч. 4) 4–5 сут
19	Укажите интервал времени, в течение которого обычно восстанавливается ОЦК (при потере 1000 мл) за счёт активации эритропоэза: (1)	1) в течение 1–2 сут 2) в течение 2–3 сут 3) в течение 1–2 ч. 4) через 4–5 сут 5) через 8–9 сут
20	Укажите интервал времени, в течение которого обычно восстанавливается белковый состав плазмы крови после острой кровопотери: (1)	1) 1–2 сут 2) 3–4 сут 3) 5–7 сут 4) 8–10 сут

Занятие 4 «Патологическая физиология внешнего дыхания»

Цель: Познакомиться с проявлениями нарушения дыхания при некоторых патологических процессах.

План выполнения работы:

Часть 1 - ((2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Понятие о внешнем дыхании и его регуляции.
2. Этиология и патогенез центрогенной дыхательной недостаточности.
3. Этиология и нервно-мышечной дыхательной недостаточности.
4. Этиология и патогенез «каркасной» дыхательной недостаточности.
5. Этиология и патогенез дыхательной недостаточности при патологии дыхательных путей.
6. Этиология и патогенез паренхиматозной дыхательной недостаточности.
7. Категории дыхательной недостаточности (гипоксимическая, гиперкапнически-гипоксимическая дыхательная недостаточность).
8. Респираторный дистресс синдром.
9. Основные синдромы поражения легких (ателектаз, отек, эмфизема, склероз).
10. Определение понятия одышки. Виды одышек.
11. Понятие о периодическом дыхании. Виды периодического дыхания.
12. Понятие об асфиксии. Нарушение дыхания и гемодинамики при асфиксии.
13. Принципы патогенетической терапии острой дыхательной недостаточности.

Часть 2 –(1 час)

Общий инструктаж по практикуму.

Выполнение практической части занятия, оформление протокола.

Опыт 1. Изменение дыхания при раздражении верхних дыхательных путей.

Методика: С помощью двухканального электрокардиографа произвести запись у фиксированного интактного кролика пневмограммы (ПГ) и электрокардиограммы (ЭКГ). Поднести к носу кролика вату, смоченную нашатырным спиртом. Сильное раздражение чувствительных окончаний тройничного нерва, заложенных в слизистой оболочке носа, при вдыхании аммиака вызывает рефлекторную остановку дыхания на 10—15 с. После нормализации дыхания закапать в нос кролика две капли 5% новокаина. Через 10—15 мин опыт повторить. После анестезии верхних дыхательных путей вдыхание нашатырного спирта не ведет к нарушению дыхания.

Полученные данные занести в таблицу. На основании сопоставления результатов 1-й и 2-й половин эксперимента сделать вывод о механизме нарушения дыхания и сердечной деятельности при раздражении верхних дыхательных путей.

Опыт 2. Изменение характера дыхания и сердечной деятельности под влиянием болевого раздражения.

Методика: Этот опыт демонстрирует развитие рефлекторной одышки, часто наблюдающейся при различных заболеваниях, когда происходит раздражение чувствительных рецепторов (при болевом синдроме).

У кролика произвести регистрацию ПГ и ЭКГ в исходном состоянии. Под местной анестезией 2—5% раствора новокаина отпрепарировать седалищный нерв и раздражать

его пинцетом. Сильное болевое раздражение обычно вызывает углубление и учащение дыхания. При более сильном и длительном раздражении наступает угнетение и даже прекращение дыхания. Всякое болевое раздражение вызывает возбуждение (а чрезмерное раздражение — торможение) коры; возбуждение (или торможение) с коры иррадирует на подкорку — область расположения дыхательного центра.

В данном эксперименте произвести анализ ПГ и ЭКГ, цифровые показатели занести в таблицу.

Опыт 3. Нарушение дыхания и сердечной деятельности при асфиксии.

Методика: У интактного кролика зарегистрировать в исходном состоянии ПГ и ЭКГ. Затем с помощью резиновой маски произвести полное разобщение дыхательной системы с внешней средой. Развивается острая асфиксия, в патогенезе которой различают три периода. Вскоре после наложения маски развивается углубленное или несколько учащенное дыхание с удлиненным вдохом — одышка инспираторного характера. Затем в конце 1-го периода дыхание замедляется и возникает экспираторная одышка. Эти изменения дыхания являются следствием возбуждения дыхательного центра углекислотой и кислыми продуктами обмена. В дальнейшем дыхание останавливается на короткое время — апноэ, обусловленное параличом дыхательного центра. После этого появляются отдельные и редкие судорожные дыхательные движения — терминальное дыхание. Терминальное дыхание после апноэ возникает за счет импульсов, идущих из дополнительных дыхательных центров, расположенных в шейном отделе спинного мозга. Значительное урежение дыхания объясняется тем, что дополнительные спинномозговые центры обладают более низкой степенью автоматизма, чем основной дыхательный центр. В динамике эксперимента во избежание возможной гибели животного асфиксию доводят до 2-й фазы.

Регистрируемые параметры проанализировать и занести в таблицу. На основании полученных данных сделать вывод о механизме нарушения дыхания и сердечной деятельности при асфиксии.

Ответы вопросы:

1. Понятие о внешнем дыхании его регуляции

Дыхание, в широком понимании — это сложный биологический процесс, в ходе которого организм потребляет кислород и выделяет в окружающую среду углекислый газ.

Для удобства изучения принято различать дыхание **внутреннее** (или тканевое) и **внешнее** (или легочное). Внутреннее дыхание представляет собой комплекс биохимических окислительных процессов, происходящих в тканях. Под внешним дыханием понимается совокупность физиологических механизмов, обеспечивающих обмен газов между наружным (атмосферным) воздухом и кровью легочных капилляров.

Внешнее дыхание обеспечивается функционированием аппарата внешнего дыхания, в структуре которого можно выделить 5 основных звеньев:

- 1) дыхательный (регуляторный) центр продолговатого мозга;
- 2) нервно-мышечный аппарат грудной клетки;
- 3) грудная клетка, или легочный «каркас»;
- 4) дыхательные пути;
- 5) паренхима легких.

Патология любого из них может привести к развитию недостаточности внешнего дыхания или дыхательной недостаточности (ДН).

В норме регуляция дыхания осуществляется сложной системой рецепторов, обеспечивающих нейрохимическую (по отклонению газового состава артериальной крови) и нейромеханическую (по возбуждению механорецепторов) активацию дыхательного центра (ДЦ), расположенного в продолговатом мозге. В нее входят центральные хеморецепторы продолговатого мозга, реагирующие на уровень pCO_2 и $[H^+]$ — спинномозговой жидкости (гиперкапния), периферические хеморецепторы каротидных и аортальных телец, реагирующие на уровень оксигенации артериальной крови (на гипоксемию), рецепторы растяжения и иритантные рецепторы дыхательных путей, юкстакапиллярные или J-рецепторы легочного интерстиция, а также проприорецепторы дыхательных мышц. Кроме того, в осуществлении нормального (координированного) дыхания, особенно во время разговора, еды или плавания, важную роль играет связь ДЦ с определенными зонами коры и варолиевого моста.

В ответ на поступающую афферентную импульсацию ДЦ модулирует нервный импульс к мотонейронам дыхательных мышц - центральную респираторную посылку (ЦРП), определяя основные варианты дыхания, в частности его ритмичность, частоту, глубину, длительность фаз вдоха и выдоха, распределение скорости потока воздуха внутри фаз.

2. Этиология и патогенез центральной дыхательной недостаточности

При повышении порога возбудимости ДЦ (например, под воздействием седативных препаратов), органических повреждениях ДЦ (травма, опухоли головного мозга и т.д.), а также при нарушениях афферентной импульсации (например, перераздражении J-рецепторов при интерстициальном отеке легких) отмечается искажения ЦРП с развитием гипер- или гиповентиляции легких, а также нарушения ритма дыхания (дыхательные дисритмии).

Наиболее характерное проявление центрального ДН — гиповентиляция легких, характеризующаяся снижением альвеолярной вентиляции легких, не соответствующей продукции углекислого газа. В основе развития гиповентиляции лежат перенесенные заболевания ЦНС (например, энцефалит), хотя часто ее конкретную причину установить не удается. В этом случае говорят об идиопатических гиповентиляционных синдромах, которые обычно классифицируют в зависимости от массы тела пациентов и времени возникновения их в течение суток.

Дневную гиповентиляцию легких у больных ожирением называют гиповентиляционным синдромом тучных, или синдромом Пиквика, аналогичную патологию у худых — первичной альвеолярной гиповентиляцией.

Синдромы ночного апноэ-гипопноэ характеризуются периодическим возникновением эпизодов остановки (апноэ) или поверхностного дыхания во время сна (с частотой свыше 10 эпизодов в час и продолжительностью более 10 с каждый). Различают два основных варианта этого синдрома — центрального и обструктивного генеза. При центральном ночном апноэ периодически прекращается ЦРП к дыхательным мышцам, а при обструктивном варианте ДЦ, посылая импульс на мышцы вдоха, предварительно (т.е. в первые 200 мс вдоха) не тонизирует или недостаточно тонизирует мышцы глотки (главным образом *mm. genioglossus*), обеспечивающие проходимость верхних дыхательных путей. Периоды апноэ обычно ведут к частым ночным пробуждениям,

временно восстанавливающим нормальную ритмическую активность дыхательного центра, что является поводом для обращения за медицинской помощью по поводу выраженной дневной сонливости и/или громкого ночного храпа.

Вентиляция легких — единственная функция, которая находится под произвольным и произвольным контролем, поэтому при центростенной ДН возможны изолированные нарушения дыхательного автоматизма или произвольного контроля дыхания. Это наблюдается, например, при синдроме «проклятия Ундины», при котором нарушается автоматический контроль за дыханием. К основным дыхательным дисритмиям относятся апнейстическое дыхание (характеризующееся удлиненным судорожным вдохом с последующей задержкой выдоха), возникающее при инфаркте мозга; атаксическое (нерегулярное) дыхание, или дыхание Биота, иногда появляющееся в претерминальном состоянии и обусловленное нарушением функциональной взаимосвязи различных отделов дыхательного центра. Более распространенным вариантом нарушений ритма дыхания является дыхание Чейн—Стокса, характеризующееся периодическим усилением дыхательных движений, после чего следует их ослабление и период апноэ, а затем — возобновлением дыхания.

Дыхание Чейн-Стокса наблюдается при застойной сердечной недостаточности, при ряде заболеваний ЦНС и легких. При сердечной недостаточности замедление кровотока задерживает реакцию центральных хеморецепторов на изменения газового состава артериальной крови. Непосредственное повреждение дыхательного центра лежит в основе развития дыхания Чейн-Стокса при заболеваниях ЦНС. При хронических заболеваниях легких дыхание Чейн-Стокса объясняется состоянием приобретенной или врожденной «гиперадаптации» ДЦ к повышенному парциальному напряжению CO_2 в крови.

3. Этиология нервно-мышечной дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность может быть следствием нарушения передачи нервного импульса дыхательным мышцам или патологии собственно дыхательных мышц. Условно дисфункцию дыхательной мускулатуры, ведущую к развитию ДН в этом случае, разделяют на два основных патологических состояния - *слабость* и *утомление*.

Слабость дыхательной мускулатуры - состояние, при котором мышечная сила снижается и практически не восстанавливается в условиях ее относительного «отдыха».

Слабость дыхательной мускулатуры может отмечаться при повреждении передних мотонейронов шейного или грудного отделов спинного мозга (боковой амиотрофический склероз, полиомиелит), патологии периферических нервов (синдром Гийена - Барре) и нервно-мышечных синапсов (миастения) или непосредственно заболеваниях мышц (мышечные дистрофии, полимиозит).

При некоторых обструктивных заболеваниях легких возможна слабость дыхательной мускулатуры, в частности диафрагмы, вследствие ее невыгодной позиции из-за гипервоздушности легочной ткани, характеризующейся увеличением легочных объемов и емкостей. Гипервоздушность может быть следствием снижения эластической тяги (отдачи) легочной ткани или удлинения времени выдоха (более 6 с) при обструкции бронхов. Неблагоприятное влияние гипервоздушности легких на диафрагму как основного генератора движущего давления в дыхательных путях заключается в следующем: 1. при гипервоздушности легких происходит укорочение длины мышц диафрагмы, в результате чего уменьшается сила их сокращения (закон Старлинга).

2. гипервоздушность легких значительно изменяет геометрию диафрагмы и ведет к ее уплощению, увеличению радиуса ее кривизны и снижению трансдиафрагмального давления. 3. при гипервоздушности легких исчезает зона аппозиции

Утомление дыхательных мышц - состояние, при котором снижение силы и скорости сокращения дыхательных мышц развивается в результате их чрезмерной работы, т.е. дисбаланса между потребностью дыхательной мускулатуры в энергии (кислороде) и её доставкой. Работа дыхательных мышц (диафрагмы) обычно возрастает при патологии лёгких или грудной стенки, а доставка энергии к ним может снижаться при снижении сердечного выброса, развитии анемии или стойкой гипоксемии.

Утомление дыхательных мышц процесс обратимый. Нервно-мышечная дыхательная недостаточность характеризуется рестриктивным вариантом нарушения функции внешнего дыхания (ФВД).

4. Этиология и патогенез «каркасной» дыхательной недостаточности

Основной механизм развития ДН связан с уменьшением податливости грудной клетки (легочного каркаса). При этом дыхательные мышцы оказываются не в состоянии обеспечить полноценные экскурсии грудной клетки и соответственно легких.

Ограничение податливости грудной клетки может отмечаться при выраженном кифосколиозе и других аномалиях позвоночного столба или ребер, анкилозирующем спондилите (воспалительном заболевании межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов), ожирении, в результате некоторых хирургических вмешательств (торакопластика) или травматических повреждений грудной клетки. При окончательном переломе ребер по нескольким линиям вероятность развития ДН особенно велика, поскольку при этом во время вдоха поврежденный участок грудной клетки обычно совершает парадоксальное движение внутрь (флотирующая грудная клетка).

Выраженный фиброз плевры, скопление воздуха, жидкости в плевральных полостях, ограничение подвижности диафрагмы при её патологии и патологии в брюшной полости также могут приводить к развитию ДН. Изменения функциональных показателей при этом характеризуются рестриктивным вариантом нарушения легочной вентиляции.

5. Этиология и патогенез дыхательной недостаточности при патологии дыхательных путей.

Развитие ДН при заболеваниях дыхательных путей обусловлено повышением резистивного сопротивления воздушному потоку. При этом нарушается вентиляция пораженных участков легкого, увеличивается резистивная работа дыхания, а утомление и слабость дыхательных мышц могут быть результатом неустраняемой обструкции ДП.

Причины обструкции: - Скопление большого количества секрета с измененными реологическими свойствами в просвете, аспирация инород-

ными телами, экзофитно растущими опухолями трахеи и бронхов.

- повышение тонуса гладкой мускулатуры (бронхоспазм). Бронхоконстрикции, индуцированной выделением медиаторов (гистамин, лейкотриены и др.), сопутствует отек слизистой бронхов

-Утолщение и фиброзные изменения бронхов при многолетних воспалительных процессах в бронхах или рецидивирующих бронхоспастических реакциях.

Перибронхиальная обструкция дыхательных путей может быть локализованной при сдавлении дыхательных путей извне увеличенным лимфатическим узлом, опухолью, расширенным сосудом, или генерализованной (при эмфиземе легких. В основе ее развития лежит дисбаланс протеазно-антипротеазной системы легочной ткани, приводящий к разрушению эластических волокон соединительнотканного остова легких.

6. Этиология и патогенез паренхиматозной дыхательной недостаточности.

Ее причиной могут быть:

- уменьшение объема легочной ткани;
- сокращение числа функционирующих альвеол;
- снижение объемной растяжимости (податливости, комплаенса) легочной ткани в результате развития ее фиброза.

При этом кислород либо вообще не достигает поверхности газообмена (нарушения вентиляции), либо нарушается его транспорт через альвеоло-капиллярную мембрану.

7. Категории дыхательной недостаточности (гипоксемическая, гиперкапнически-гипоксемическая дыхательная недостаточность).

- Гипоксемическая (паренхиматозная, типа I). Характеризуется снижением парциального напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемией).

Гипоксемическая форма дыхательной недостаточности встречается при тяжёлых поражениях паренхимы лёгких, приводящая к нарушению диффузии газов через альвеоларно-капиллярную мембрану, расстройству перфузии лёгких, нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений.

- Гиперкапническая (гиповентиляционная, типа II). Характеризуется гипоксемией и гиперкапнией. Основные причины: альвеоларная гиповентиляция (основной фактор) и нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений (в связи с недостаточной вентиляцией альвеол).
- Смешанная форма. Характеризуется первичной гиперкапнией и гипоксемией. Основные причины: острые и хронические заболевания лёгких, ведущие к гиповентиляции обструктивного типа.

8. Респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) не является специфическим заболеванием, а рассматривается как синдром воспаления и повышения проницаемости альвеоларно-капиллярных мембран, сочетающийся с совокупностью клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены левопредсердной или лёгочной капиллярной гипертензией, но могут сосуществовать, с ней» (определение Американско-европейской согласительной конференции по ОРДС, 1994).

ОРДС чаще является следствием первичного повышения проницаемости легочных капилляров. Их повреждение происходит в результате множественной микроэмболии сосудистого русла легких агрегатами воспалительных клеток (главным образом активированных нейтрофилов), образующимися в кровотоке при шоке различного генеза.

Важную роль при этом играет инактивация сурфактанта, в норме уменьшающего проницаемость альвеолярно-капиллярных мембран и силу поверхностного натяжения альвеол.

Массивное «затопление» альвеол вызывает нарушение как их вентиляции, так и диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану, способствуя стойкой гипоксемии. Отмечается интенсивная воспалительная реакция, сопровождаемая обширными изменениями легких и развитием распространенного фиброза.

В результате развивается генерализованное воспаление паренхимы легких с участием различных воспалительных и иммуннокомпетентных клеток. На основании типа клеток, преимущественно участвующих в развитии воспаления, выделяют лимфоцитарные и нейтрофильные альвеолиты. Особенностью лимфоцитарных альвеолитов является формирование в легочной ткани характерных гранулем. Цитокины, выделяемые воспалительными клетками (трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста) оказывают стимулирующее влияние на функцию фибробластов. Последствием фиброзирующего процесса легочной ткани являются: «ограничение податливости легочной ткани, уменьшение легочных объемов, снижение диффузионной способности легочной ткани, повреждение мелких дыхательных путей без развития генерализованной обструкции, артериальная гипоксемия и частое развитие артериальной легочной гипертензии.

Выраженные повреждения паренхимы легких ведут к развитию нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному варианту.

9. Основные синдромы поражения легких (ателектаз, отек, эмфизема)

Ателектаз легких - патологическое состояние целого или части легкого, при котором отмечается его спадение и безвоздушность. Факторами, снижающими транспульмональное давление и ведущими к развитию ателектаза, может быть повышенное давление в плевральной полости, закупорка бронхов большего или меньшего диаметра, заканчивающаяся рассасыванием воздуха в соответствующем участке легкого, дефицит сурфактанта.

Отек легких - патологическое состояние, обусловленное обильным пропотеванием жидкой части крови в интерстициальную ткань (рыхлая соединительная ткань паренхиматозных органов) легких, затем в альвеолы, клинически проявляющееся тяжелым удушьем.

Это состояние клинически проявляется интерстициальным (сердечной астмой) или альвеолярным отеком. Реже отек легких обусловлен некардиогенными (внесердечными) причинами.

Наиболее частыми причинами острого отека легких являются острая левожелудочковая недостаточность, недостаточность аортального клапана, кардиомиопатии и диффузные миокардиты с тяжелым течением, митральный стеноз, а также целый ряд внесердечных факторов

Эмфизема легких - это процесс, характеризующийся патологическим расширением воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол, которое сопровождается деструктивными изменениями альвеолярных стенок; одна из частых форм хронических неспецифических заболеваний легких.

Различают *первичную* (идиопатическую) эмфизему легких, развивающуюся без предшествовавшего бронхолегочного заболевания, и *вторичную* (обструктивную) эмфизему - чаще всего осложнение хронического обструктивного бронхита. В зависимости от распространенности эмфизема может быть диффузной или очаговой.

10. Определение понятия одышки. Виды одышек.

При недостаточности дыхания и некоторых других патологических процессах у человека может возникнуть ощущение недостатка воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание. Это явление носит название *одышки*, или *диспноэ*. Испытывая ощущение недостатка воздуха, человек не только непроизвольно, но и сознательно увеличивает активность дыхательных движений, стремясь избавиться от этого тягостного ощущения, наличие которого и является самым существенным отличием диспноэ от других видов нарушения регуляции дыхания (гиперпноэ, полипноэ и др.). Поэтому у человека в бессознательном состоянии одышки не бывает.

У здорового человека одышка может возникнуть во время выполнения тяжелой мышечной работы.

В патологии одышку могут вызывать следующие процессы:

- 1) плохая оксигенация крови в легких (снижение парциального давления молекулярного кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушение легочной вентиляции и кровообращения в легких);
- 2) нарушение транспорта газов кровью (анемия, недостаточность кровообращения);
- 3) затруднение движений грудной клетки и диафрагмы;
- 4) ацидоз;
- 5) повышение обмена веществ;
- 6) функциональные и органические поражения центральной нервной системы (сильные эмоциональные воздействия, истерия, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения и др.).

Этиология и патогенез одышки при различных патологических процессах изучены недостаточно. Это связано как со сложностью самой проблемы, так и с методическими трудностями (поскольку ощущение недостаточности дыхания можно исследовать только у человека). Поэтому, рассматривая в дальнейшем механизмы развития диспноэ, следует отметить, что роль некоторых из них достаточно очевидна, а о роли других можно только лишь высказывать предположения.

Диспноэ можно вызвать у человека при длительной произвольной задержке дыхания и с помощью смеси газов, содержащей высокий процент углекислоты. При этом ощущение недостатка воздуха также связано с перевозбуждением центра вдоха, но усиление дыхательных движений не приносит облегчения, так как влияние возбуждающих стимулов на дыхательные нейроны постоянно и не уменьшается, как в норме, в конце вдоха.

Очевидно, развитие одышки при патологических процессах также связано с непрекращающейся стимуляцией центра вдоха. Возбуждение центра вдоха распространяется не только на периферию, к дыхательным мышцам, но и в вышележащие отделы центральной нервной системы, где, вероятно, и формируется ощущение недостаточности дыхания. Данные некоторых исследований позволяют предположить, что существует центр восприятия недостаточности дыхания, который находится в области центров, обуславливающих тревогу, страх (одышка нередко сопровождается чувством

страха, от которого больные страдают порой больше, чем от самой одышки, и, наоборот, страх и тревога могут сопровождаться ощущением недостатка воздуха).

Факторы, вызывающие развитие диспноэ при различных патологических процессах, весьма многочисленны, как и факторы, регулирующие нормальное дыхание. Одышка возникает в случае преобладания возбуждающих вдыханий над угнетающими или повышения чувствительности к ним дыхательного центра. Важнейшими из этих влияний являются следующие:

1. Возбуждение рецепторов, стимулирующих центр вдоха, которые активизируются при уменьшении объема легочных альвеол (один из рефлексов Геринга — Брейера — рефлекс на спадение легких). При патологии может возникнуть постоянная импульсация с этих рецепторов. Например, при застойных явлениях в легких (недостаточность сердца, пневмония) переполненные кровью сосуды, окружающие альвеолы, сдавливают их, емкость альвеол уменьшается, что ведет к возбуждению рецепторов спадения. Поскольку растяжимость гиперемированных участков легкого значительно понижена, активация возбуждающих вдыханий рецепторов не снижается даже при сильном вдохе. Во всех этих случаях другой рефлекс — Геринга — Брейера — инспираторно-тормозящий — оказывается менее эффективным, поскольку легочные альвеолы не растягиваются в достаточной степени.

2. Возбуждение рецепторов интерстициальной ткани легких (j-рецепторов). Вблизи капиллярных сосудов малого круга кровообращения в толще интерстициальной ткани легких существуют j-рецепторы, которые возбуждаются при увеличении объема интерстициальной жидкости в стенках альвеол. Повышение активности этих рецепторов также сопровождается возбуждением центра вдоха. Все патологические процессы, ведущие к застойным явлениям в легких (пневмония, недостаточность сердца), могут приводить к длительному возбуждению j-рецепторов и повышенной стимуляции дыхательных нейронов. При раздражении этих рецепторов возникает частое и поверхностное дыхание, а также рефлекторная бронхоконстрикция.

3. Возбуждение ирритантных рецепторов, расположенных в эпителии и субэпителиальном слое всех воздухоносных путей. Эти нервные окончания обладают свойствами одновременно механо- и хеморецепторов. Они раздражаются при достаточно сильных изменениях объема легких, причем как при увеличении, так и при уменьшении. Кроме того, раздражителями ирритантных рецепторов могут являться пылевые частицы, пары едких веществ во вдыхаемом воздухе, избыточное накопление слизи в воздухоносных путях, а также некоторые биологически активные вещества, в частности гистамин. При раздражении ирритантных рецепторов трахеи возникает кашель, а если раздражаются рецепторы бронхов, усиливается инспираторная активность, что может способствовать развитию одышки. Сильное возбуждение ирритантных рецепторов может происходить при бронхитах, пневмониях, бронхиальной астме, пневмотораксе, ателектазе, застое крови в малом круге кровообращения. При стимуляции этих рецепторов также может возникать рефлекторное сужение бронхов.

4. Рефлексы с барорецепторов аорты и сонной пазухи. Эти рефлексы включаются в патогенез одышки при кровопотере, шоке, коллапсе. При артериальном давлении 70 мм рт. ст. и ниже резко уменьшается поток импульсов, в норме оказывающих тормозящее влияние на центр вдоха (путем активизации центра выдоха).

5. Рефлексы с хеморецепторов аорты и сонной пазухи. При снижении в крови напряжения O₂, повышении напряжения CO₂ или же увеличении концентрации ионов

водорода происходит усиленное возбуждение рецепторов, заложенных в аортальном и каротидном тельцах, и как следствие — усиленное возбуждение центра вдоха. Этот механизм играет большую роль в развитии одышки при ацидозе, недостаточности дыхания, при анемии и т. д.

6. Непосредственная стимуляция нейронов дыхательного центра. В продолговатом мозге имеются хеморецепторы, избирательно чувствительные к ионам водорода, сильное возбуждение которых при гиперкапнии (ацидозе) тоже способствует развитию одышки.

7. Рефлексы с дыхательных мышц. Ощущение недостаточности дыхания может возникнуть при чрезмерном растяжении межреберных мышц и сильном возбуждении рецепторов растяжения, импульсация с которых поступает в высшие отделы головного мозга. Этот механизм включается во время выполнения тяжелой физической работы, требующей значительного напряжения инспираторных мышц для обеспечения соответствующей вентиляции, а также при уменьшении эластичности легких, сужении верхних дыхательных путей. В эксперименте такая одышка возникает у испытуемых при дыхании через маску или в плотно облегчающей одежде, стесняющей движение грудной клетки.

8. Стимуляция дыхательного центра продуктами собственного метаболизма. Речь идет о накоплении углекислоты, кислых продуктов обмена и снижении давления кислорода непосредственно в нервных центрах вследствие нарушения мозгового кровообращения (спазм или тромбоз сосудов головного мозга, отек мозга, коллапс).

Дыхание при одышке, как правило, частое и глубокое. Усиливается как вдох, так и выдох, который носит активный характер и совершается при участии экспираторных мышц. Однако в некоторых случаях может преобладать либо вдох, либо выдох, и тогда говорят об *инспираторной* (затруднен и усилен вдох) или *экспираторной* (затруднен и усилен выдох) одышке. Инспираторная одышка наблюдается в первой стадии асфиксии, при общем возбуждении центральной нервной системы, при физической нагрузке у больных с недостаточностью кровообращения, при пневмотораксе. Экспираторная одышка встречается реже и возникает главным образом при бронхиальной астме, эмфиземе, когда при выдохе увеличивается сопротивление току воздуха в нижних дыхательных путях. Если одышка вызвана наличием препятствия для прохождения воздуха в верхних дыхательных путях, то наблюдается стенотическое дыхание.

11. Понятие о периодическом дыхании. Виды периодического дыхания.

Периодическим дыханием называется такое нарушение ритма дыхания, при котором периоды дыхания чередуются с периодами апноэ. Существует два типа периодического дыхания — дыхание Чейна — Стокса и дыхание Биота.

Дыхание Чейна — Стокса характеризуется нарастанием амплитуды дыхания до выраженного гиперпноэ, а затем уменьшением ее до апноэ, после которого опять наступает цикл дыхательных движений, заканчивающихся также апноэ.

Циклические изменения дыхания у человека могут сопровождаться помрачением сознания в период апноэ и нормализацией его в период увеличения вентиляции. Артериальное давление при этом также колеблется, повышаясь в фазе усиления дыхания и понижаясь в фазе его ослабления.

Полагают, что в большинстве случаев дыхание Чейна - Стокса является признаком гипоксии головного мозга. Оно может возникать при недостаточности сердца, заболеваниях мозга и его оболочек, уремии. Некоторые лекарственные препараты (например, морфин) также могут вызывать дыхание Чейна - Стокса. Его можно наблюдать у здоровых людей на большой высоте (особенно во время сна), у недоношенных детей, что связано с несовершенством нервных центров.

Дыхание Чейна - Стокса у животных можно воспроизвести, вызывая недостаточное снабжение головного мозга кислородом (ингаляция газовых смесей с низким содержанием кислорода, нарушение кровоснабжения головного мозга) или путем перерезки мозгового ствола на различных уровнях.

Патогенез дыхания Чейна - Стокса не вполне ясен. Некоторые исследователи объясняют его механизм следующим образом. Клетки коры большого мозга и подкорковых образований вследствие гипоксии угнетаются - дыхание останавливается, сознание исчезает, угнетается деятельность сосудодвигательного центра. Однако хеморецепторы при этом все еще способны реагировать на происходящие изменения содержания газов в крови. Резкое усиление импульсации с хеморецепторов наряду с прямым действием на центры высокой концентрации углекислоты и стимулами с барорецепторов вследствие снижения артериального давления оказывается достаточным, чтобы возбудить дыхательный центр - дыхание возобновляется. Восстановление дыхания ведет к оксигенации крови, уменьшающей гипоксию головного мозга и улучшающей функцию нейронов сосудодвигательного центра. Дыхание становится глубже, сознание проясняется, повышается артериальное давление, улучшается наполнение сердца. Увеличивающаяся вентиляция ведет к повышению напряжения кислорода и понижению напряжения углекислоты в артериальной крови. Это в свою очередь приводит к ослаблению рефлекторной и химической стимуляции дыхательного центра, деятельность которого начинает угасать, наступает апноэ.

Следует отметить, что опыты по воспроизведению периодического дыхания у животных путем перерезки мозгового ствола на различных уровнях позволяют некоторым исследователям утверждать, что дыхание Чейна - Стокса возникает вследствие инактивации тормозящей системы сетчатого образования или изменения ее равновесия с облегчающей системой. Нарушение тормозящей системы может быть вызвано не только перерезкой, но и введением фармакологических средств, гипоксией и др.

Дыхание Биота отличается от дыхания Чейна - Стокса тем, что дыхательные движения, характеризующиеся постоянной амплитудой, внезапно прекращаются так же, как и внезапно начинаются.

Чаще всего дыхание Биота наблюдается при менингите, энцефалите и других заболеваниях, сопровождающихся повреждением центральной нервной системы, особенно продолговатого мозга.

12. Понятие об асфиксии. Нарушение дыхания и гемодинамики при асфиксии.

Асфиксия — остро или подостро развивающееся и угрожающее жизни патологическое состояние, обусловленное недостаточностью газообмена в легких, резким снижением содержания в организме кислорода и накоплением углекислоты.

Наиболее часто асфиксия развивается при тяжелых нарушениях системы внешнего дыхания. Непосредственными ее причинами являются механические препятствия прохождению воздуха через дыхательные пути при их сдавлении извне (при удушении), значительном сужении, вызванном каким-либо патологическим процессом (опухолью, воспалением или отеком гортани), в случаях западения языка при бессознательных состояниях, спазма голосовой щели или мелких бронхов (при приступе бронхиальной астмы). Нередко асфиксия обусловлена попаданием в просвет дыхательных путей различных инородных тел, аспирацией пищевых и рвотных масс, крови, воды (при утоплении), околоплодной жидкости (при преждевременном появлении дыхательных движений у плода).

Иногда асфиксия возникает в результате резкого уменьшения дыхательной поверхности легких при заполнении альвеол отечной жидкостью, экссудатом (при обширных пневмониях). Причиной асфиксии могут стать факторы, препятствующие расправлению альвеол во время вдоха: пневмоторакс, гидроторакс, гемоторакс, а также внешние воздействия, затрудняющие дыхательные экскурсии (травмы, сдавление грудной клетки землей, тяжелыми предметами). Нередко причиной асфиксии являются расстройства функции дыхательного центра, вызванные непосредственным его повреждением (травма, кровоизлияние, опухоль, передозировка наркотических и снотворных средств и другие экзо- и эндогенные интоксикации, гипоксия, гипотермия и др.). Гиповентиляционные состояния, приводящие к асфиксии, могут быть результатом рефлекторного торможения дыхательного центра, болевых ощущений, связанных с дыхательными экскурсиями (при множественных переломах ребер, двустороннем плеврите, межреберной невралгии и др.).

Патофизиологические изменения, характерные для асфиксии, определяются гипоксией, действием избытка углекислоты и ацидозом. В начальных стадиях асфиксия вызывает раздражение хеморецепторов синокаротидной, кардиоаортальной зон, рецепторных структур ретикулярной формации ствола мозга; при этом в организме развивается ряд реакций защитно-приспособительного характера. По мере углубления асфиксии нарастают проявления разнообразных расстройств. Принято различать несколько стадий (фаз) асфиксии. Первая стадия характеризуется усиленной активностью дыхательного центра и сердечно-сосудистой системы; в сфере вегетативной регуляции наиболее выражены симпатические эффекты: повышение АД, учащение и усиление сердцебиений, мобилизация депонированной крови. Во второй стадии преобладают парасимпатические эффекты: происходит урежение дыхательных циклов, отмечается брадикардия (вагус-пульс), снижается АД. В третьей стадии (претерминальной) наблюдается резкое возбуждение ядер блуждающего нерва: часто возникает временное прекращение дыхания, АД быстро падает, нарушается сердечный ритм, угасают рефлексы, утрачивается сознание. Появляется апнейстическое дыхание. В четвертой (терминальной) стадии появляются редкие судорожные «вздохи» -так называемое терминальное дыхание (агональное, или гаспинг-дыхание), которое обычно продолжается в течение нескольких минут, но иногда и значительно дольше. Часто возникают судороги, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Смерть от асфиксии обычно наступает вследствие паралича дыхательного центра.

13. Принципы патогенетической терапии острой дыхательной недостаточности.

1. Восстановление дренажной функции бронхов способствует быстрейшему рассасыванию воспалительного инфильтрата в легких. С этой целью назначаются отхаркивающие средства и муколитики (Мукалтин, бромгексин).

2. Нормализация тонуса бронхиальной мускулатуры. Для снятия бронхоспазма применяются бронходилататоры (эуфиллин). Для купирования приступа удушья могут использоваться селективные стимуляторы бета-2-адренорецепторов в виде дозированных аэрозолей (беротек, сальбутамол).

3. Иммуномодулирующая терапия.

4. Антиоксидантная терапия. Избыток свободных радикалов приводит к повреждению мембран бронхопульмональной системы. Коррекция мембранных нарушений производится с помощью экзогенного антиоксиданта - витамина Е.

5. Борьба с интоксикацией.

Тестовые задания для самоконтроля.

Укажите правильный ответ

1. ПРИВОДИТ ЛИ ПОНИЖЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ДЫХАНИЯ ТИПА ЧЕЙН-СТОКСА?

- а) да
- б) нет

2. КАКОЙ ТИП ДЫХАНИЯ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ СТЕНОЗЕ ГОРТАНИ?

- а) редкое глубокое дыхание с затрудненным вдохом
- б) дыхание типа Биота

3. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ НАЧАЛЬНЫМ И ВЕДУЩИМ ЗВЕНОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС СИНДРОМА ВЗРОСЛЫХ?

- а) повышение проницаемости сосудов легких
- б) увеличение шунтирования крови

4. КАКОЙ ТИП ДЫХАНИЯ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ ПОНИЖЕНИИ ВОЗБУДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА?

- а) дыхание Куссмауля
- б) гиперпноэ

Ситуационные задачи

Задача №1

Рабочий горнорудной промышленности Ч. 36 лет поступил в клинику с подозрением на силикоз. Жалуется на одышку, особенно выраженную при ходьбе и физическом напряжении, постоянный кашель (сухой, иногда с небольшим количеством мокроты), боли в грудной клетке.

Данные газового состава артериальной крови и спирометрии:

Газовый состав артериальной крови	
p_aO_2 (мм рт.ст.)	90
После пробы с произвольной гипервентиляцией лёгких	92
p_aCO_2 (мм рт.ст.)	40
Кислородная ёмкость	19,2
	объёмных %
S_aO_2	94,3%
Спирометрия	
ЖЁЛ	4,2 л
ФЖЁЛ ₁	2,6 л
ЖЁЛ (% от должной величины)	92
Коэффициент <i>Тиффно</i>	?
	(рассчитать)
МОД (% от должной величины)	124
Дополнительные данные	
Частота дыхания	19 в
	1 минуту

Вопросы

1. Имеются ли у пациента признаки расстройства газообменной функции лёгких? Если да, то укажите их. Ответ аргументируйте.
2. Есть ли у пациента расстройства альвеолярной вентиляции? Если да, то определите тип расстройства (обструктивный или респираторный).
3. Учитывая возможность развития пневмокониоза, как Вы предлагаете оценить диффузионную способность лёгких?
4. Каково Ваше общее заключение о возможном характере нарушений газообменной функции системы внешнего дыхания?

Задача № 2.

Пациент 49 лет обратился с жалобами на одышку, сердцебиение. Определение показателей КОС и газового состава крови выявило следующее:

		130
$p_{атм}O_2$ (мм рт.ст.)		150
p_AO_2 (мм рт.ст.)		88
p_aO_2 (мм рт.ст.)		61

рт.ст.)	$p_a\text{CO}_2$	(мм	59
рт.ст.)	$p_v\text{O}_2$	(мм	16
рт.ст.)	$S_a\text{O}_2$ (%)		88
	$S_v\text{O}_2$ (%)		25
	МОД (л/мин)		2,85
	МОК (л/мин)		8,5
	pH		7,25
	МК (мг%)		20,0
	ТК		60
(мэкв/сут)			

Занятие 5 по теме: «Контрольная работа №4»

План выполнения работы:

Часть 1-(2 часа)

Контроль уровня усвоения теоретического материала (собеседование по контрольным вопросам).

Вопросы для обсуждения

1. Общее понятие об эритроэне, эритропозе и эритродиерезе
2. Качественные и количественные изменения в системе эритрона.
3. Виды эритроцитозов. Причины и механизмы их развития.
4. Основные принципы классификации анемий.
5. Этиология и патогенез постгеморрагических анемий.
6. Этиология и патогенез железодефицитных анемий. Понятие о сидероахрестических анемиях.
7. Этиология и патогенез В₁₂-фолиеводефицитной анемии.
8. Этиология и патогенез гемолитических анемий.
9. Понятие о наследственных и врожденных анемиях.
10. Понятие об аллергических и аутоиммунных формах анемии.
11. Качественные и количественные изменения в системе лейкона. Понятие о лейкомоидных реакциях.
12. Лейкоцитарная формула. Ее значение для клиники.
13. Этиология и патогенез лейкопений. Механизмы развития нейтропений и агранулоцитоза.
14. Этиология патогенез лейкоцитозов. Типы нейтрофильных лейкоцитозов.
15. Причины и механизмы развития лимфоцитозов и моноцитозов.
16. Причины и механизмы развития эозинофилий и базофилий.
17. Этиология и патогенез лейкозов. Принципы классификации лейкозов.
18. Картина периферической крови и костного мозга при острых и хронических лейкозах.
19. Основные виды нарушений объема крови и гематокрита.

20. Причины, механизмы и диагностическое значение нарушений СОЭ.
21. Понятие об осмотической резистентности эритроцитов и механизмах ее нарушения при анемиях.
22. Механизмы гемостаза. Виды нарушений системы гемостаза.
23. Этиология и патогенез тромботического синдрома.
24. Этиология и патогенез геморрагических синдромов.
25. ДВС-синдром. Механизмы его развития.
26. Понятие о внешнем дыхании и его регуляции.
27. Этиология и патогенез центральной дыхательной недостаточности.
28. Этиология и патогенез нервно-мышечной дыхательной недостаточности.
29. Этиология и патогенез «каркасной» дыхательной недостаточности.
30. Этиология и патогенез дыхательной недостаточности при патологии дыхательных путей.
31. Этиология и патогенез паренхиматозной дыхательной недостаточности.
32. Категории дыхательной недостаточности (гипоксемическая, гиперкапнически-гипоксемическая дыхательная недостаточность).
33. Респираторный дистресс синдром.
34. Основные синдромы поражения легких (ателектаз, отек, эмфизема, склероз).
35. Определение понятия одышки. Виды одышек.
36. Понятие о периодическом дыхании. Виды периодического дыхания.
37. Понятие об асфиксии. Нарушение дыхания и гемодинамики при асфиксии.
38. Принципы патогенетической терапии острой дыхательной недостаточности.

Рекомендуемая литература

1. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—624 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
2. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—792 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. Патология [Электронный ресурс] : руководство / под ред. В. С. Паукова, М. А. Пальцева, Э. Г. Улумбекова. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
4. Патолофизиология [Электронный ресурс] : курс лекций : учебное пособие / под ред. Г. В. Порядина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с. : ил. - Режим доступа: [ttp://www.studentlibrary.ru](http://www.studentlibrary.ru)
5. Причины и механизмы развития донозологических и преморбидных состояний [Текст] : (учеб. пособие для студентов) / Губанова Е. И., Дьячкова С. Ю., Осадшая Л. Б., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздравсоцразвития РФ, Каф. патол. физиологии. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 31 с. : ил.
6. Неспецифические механизмы развития болезней [Текст] : учеб. пособие для системы послевуз. и доп. проф. образования врачей / Губанова Е. И., Рогова Л. Н., Дзюбенко Н. Ю. ; Минздравсоцразвития РФ, ВолгГМУ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 76 с.
7. Причины и механизмы развития донозологических и преморбидных состояний [Текст] : (учеб. пособие для студентов) / Губанова Е. И., Дьячкова С. Ю., Осадшая Л. Б., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздравсоцразвития РФ, Каф. патол. физиологии. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 31 с. : ил.
8. Тезисы лекций по патолофизиологии [Текст] : учеб. пособие по спец. : леч. дело, мед.-профилактик. дело, педиатрия, стоматология / Губанова Е. И., Фастова И. А., Клаучек С. В., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 73 с.
9. Тестовые задания по дисциплине «патолофизиология, клиническая патолофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.

Перечень информационных источников (интернет-ресурсов) и профессиональных баз данных, рекомендуемых для изучения дисциплины «Патолофизиология, клиническая патолофизиология»

1. <http://www.elibrary.ru> - национальная библиографическая база данных научного цитирования (профессиональная база данных)
2. <http://www.scsml.rssi.ru> - Центральная Научная Медицинская Библиотека Первого МГМУ им. Сеченова
3. <http://www.spsl.nsc.ru> – государственная публичная научно-техническая библиотека СО РАН
4. <http://www.medline.ru> – биомедицинский журнал
5. <http://www.medlit.ru> – сайт медицинской литературы ОАО "Издательство "Медицина"
6. www.scopus.com – крупнейшая в мире единая реферативная база данных (профессиональная база данных)

www.pubmed.com – англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций (профессиональная база данных)