

**Самаркандский Государственный
Медицинский Институт
Кафедра Факультетской терапии ва гематологии
Курс гематологии**

VI-курс.

Факультеты лечебного и медицинской педагогики

Лекционные материалы

Докладчик: доцент Дадажонов У .Д.

Самарканд-2012

Тема №1 Анемический синдром.
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ

Анемия (малокровие) — клинико-гематологический синдром, обусловленный снижением количества гемоглобина, часто параллельно со снижением эритроцитов в единице объема крови, что приводит к развитию кислородного голодания тканей.

Распространенность анемии среди людей среднего возраста составляет 10-12%, а среди пожилых госпитализированных больных достигает 20%. Уровень гемоглобина 120 г/л является общепринятой нижней границей нормы.

Большинство анемий являются одним из симптомов основного заболевания, поэтому оправдана патогенетическая классификация анемий.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

1. По патогенезу различают следующие группы анемий:

а) анемии вследствие кровопотерь — постгеморрагические (острые и хронические);

б) анемии вследствие повышенного кроверазрушения — гемолитические (врожденные и приобретенные, с внутрисосудистым и внутриклеточным вариантами гемолиза);

в) анемии вследствие нарушенного кровообразования — ДНК-, РНК-зависимые (мегалобластные), железодефицитные, апластические и связанные с нарушением синтеза и утилизации порфиринов (ранее называемые сидероахрестическими).

2. По цветовому показателю анемии делят на следующие группы:

а) нормохромные — с нормальным цветовым показателем — 0,85—1,05 (острые постгеморрагические, апластические, гемолитические анемии);

б) гиперхромные — с повышенным цветовым показателем — $> 1,05$ (мегалобластные анемии, также называемые В₁₂- и фолиеводефицитными);

в) гипохромные — с пониженным цветовым показателем — $< 0,85$ (железодефицитные, анемии, связанные с нарушением синтеза и утилизации порфиринов, талассемии).

3. По регенераторной способности костного мозга (в норме в периферической крови 0,8-2% ретикулоцитов):

а) регенераторные (5—8% ретикулоцитов) — железодефицитные, постгеморрагические;

б) гиперрегенераторные ($>15\%$ ретикулоцитов) — гемолитические;

в) гипорегенераторные ($<0,8\%$ ретикулоцитов) — ДНК-, РНК-зависимые анемии;

г) арегенераторные ($<0,1\%$ ретикулоцитов) — апластические.

4. По типу кроветворения анемии подразделяются на:

а) анемии с эритробластическим (нормобластическим) типом кроветворения (все, кроме указанных в следующей строке);

б) анемии с мегалобластическим типом кроветворения (группа ДНК-, РНК- зависимых анемий, ранее называемых В₁₂- и фолиеводефицитными).

5. По размеру эритроцитов анемии различают:

а) нормоцитарные (7 мкм) — апластические, гемолитические, острые постгеморрагические;

б) микроцитарные (<6,8 мкм) — железодефицитные, в том числе хронические постгеморрагические; связанные с нарушением утилизации порфиринов;

в) макроцитарные (>8,0 мкм) — мегалобластные.

Диагностический поиск при наличии анемии условно включает несколько этапов:

1) оценку в анамнезе наследственных и приобретенных анемизирующих факторов;

2) использование обязательных методов обследования — определения эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, содержания сывороточного железа, ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов;

3) дополнительные методы обследования — стерильная пункция (при двух-, трехростковых цитопениях оценка миелограммы является обязательной), моча на гемосидерин, прямая проба Кумбса, осмотическая резистентность эритроцитов, электрофорез гемоглобина, исследование продолжительности жизни эритроцитов, трепанобиопсия;

4) выявление заболевания, лежащего в основе цитогенетического варианта анемии у данного пациента. Для этого используют специальные, чаще инструментальные методы (фиброгастроскопия, фиброколоноскопия, гинекологические исследования и др.).

ГИПОХРОМНЫЕ АНЕМИИ

Гипохромными являются около 90 % анемических состояний. При анемиях этой группы темп синтеза гемоглобина отстает от образования эритроцитов. Оценить цветовой показатель можно по формуле $A \cdot 3 / B$, где А — содержание гемоглобина в граммах на 1 литр умноженное (*) на постоянный множитель 3 и деленное на В — первые три цифры числа эритроцитов.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

В организме взрослого человека с массой 70 кг имеется 4,5 г железа, входящего в состав различных белков (миоглобина, гемоглобина и др.). Железо, поступающее в организм с пищей, в желудке в присутствии соляной кислоты из 3-валентного становится 2-валентным, способным к всасыванию в кишечнике не более 2 мг в сутки. После всасывания в проксимальных отделах тонкого кишечника железо связывается с трансферрином, который «разгружает» его в костном мозге на поверхности эритрока-риоцитов, либо связывается с ферритином, либо гемосидерином. Оба соединения используются в качестве белков запаса.

Принято выделять 3 степени тяжести анемии:

1) 110-90 г/л — легкая анемия; 2) 90-70 г/л — средней тяжести; 3) 70—50 г/л и более низкий уровень гемоглобина — тяжелая анемия. При оценке тяжести анемии необходимо учитывать и степень адаптации больного по показателям гемодинамики, наличию или отсутствию одышки, обморочных состояний.

Множество причин развития железодефицитных состояний можно объединить в 4 группы в соответствии с ведущим фактором патогенеза:

1) Повышенные потери железа вследствие кровотечений в желудочно-кишечном тракте: на фоне язвы желудка и кишечника, варикозного расширения вен пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, опухолей, образования дивертикула, язвенного колита, геморроидальных узлов, из-за приема таких лекарств, как салицилаты, индометацин, кумарины, глюкокортикоиды, паразиты кишечника, также по причине кровотечений из мочеполового тракта, дыхательных путей, длительного донорства, травм, кровотечений при патологии сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

2) Нарушение резорбций железа при частичной резекции желудка или кишечника, синдромах нарушенной абсорбции (целиакии, спру, болезни Крона), поносах, при наличии факторов, тормозящих резорбцию, или отсутствии факторов, способствующих резорбции.

3) Повышенная потребность в железе в период роста, беременности, кормления грудью, при гемодиализе.

4) Недостаточное поступление железа в организм вследствие сниженного питания или приема обедненной железом пищи, при вегетарианском питании.

Железодефицитная анемия проявляется:

1) циркуляторно-гипоксическим синдромом (общим для всех групп анемий), связанным с недостатком гемоглобина и соответственно с гипоксией тканей, выраженностью их кислородного голодания;

- бледностью кожи и слизистых оболочек,
- низкой толерантностью к физической нагрузке, одышкой, тахикардией,
- головной болью, головокружением, ортостатическим коллапсом,
- снижением успеваемости в учебе, памяти, возможности концентрироваться;

2) сидеропеническим синдромом, связанным со значительным дефицитом железа в тканях, уменьшением синтеза миоглобина и ферментов;

- сухостью, снижением тургора кожи,
- апгулярным стоматитом,
- глосситом и атрофией слизистой полости рта,
- затрудненным глотанием, сниженным аппетитом, поносом, запорами, вздутием кишечника,
- поллакурией и энурезом как проявлением слабости мышечных сфинктеров,
- извращением вкусовых и обонятельных ощущений,
- ломкостью волос, ранним поседением;

3. гематологическим синдромом.

Основные критерии железодефицитной анемии:

- 1) сидеропенический синдром;
- 2) снижение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците;
- 3) снижение содержания сывороточного железа;
- 4) повышение ОЖССК — общей железосвязывающей способности сыворотки крови;
- 5) повышение всасывания радиоактивного изотопа железа;
- 6) снижение запасов железа в организме (снижен уровень ферритина, снижено выделение железа с мочой при десфераловой пробе);
- 7) повышение содержания протопорфиринов в эритроцитах;
- 8) снижение процента насыщения трансферрина железом;
- 9) уменьшение числа сидеробластов в костном мозге;
- 10) микроцитоз эритроцитов.

Как правило, основу железодефицитной анемии составляет кровопотеря. Исходя из этого, принципиально важным диагностическим подходом является оценка факта, локализации и объема кровопотери.

**Диагностический алгоритм
распознавания заболеваний, лежащих
в основе железодефицитной анемии (ЖДА)**

Схема 1



Железодефицитные состояния необходимо отличать от анемии, связанных с нарушением синтеза и утилизацией порфиринов.

К числу гипохромных относятся наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, проявляющиеся высоким содержанием железа в организме и гемосидерозом органов. В клинике преобладают, наряду с циркуляторно-гипоксическим синдромом, признаки избыточного отложения железа в организме: мышечная слабость, сердцебиение, боли в животе, преимущественно в правом подреберье, появление сахарного диабета (при накоплении железа в поджелудочной железе), гипогонадизма (при отложении железа в тестикулах), надпочечниковой недостаточности (при накоплении железа в надпочечниках), цирроза печени (при отложении железа в печени). Летальный исход у этих больных обусловлен сердечной недостаточностью за счет избыточного отложения железа в миокарде, особенно если ошибочно эта анемия лечится препаратами железа.

Приобретенные формы этого заболевания обусловлены нарушением образования порфиринов на уровне дельта-аминолевулиновой кислоты, что ведет к нарушению образования гема. Блокада синтеза реализуется в условиях избытка свинца, противотуберкулезных препаратов.

В клинической картине наряду, с землистым цветом кожных покровов преобладают неврологические и гастроэнтерологические симптомы.

Гематологическая симптоматика представлена гипохромной анемией, умеренным ретикулоцитозом, базофильной пунктуацией эритроцитов (иногда встречаются мишеневидные эритроциты), повышением сывороточного железа, повышением насыщения трансферрина железом, увеличением концентрации ферритина сыворотки крови.

Железодефицитные подтверждается повышением содержания дельта-аминолевулиновой кислоты и обнаружением свинца в моче.

Железодефицитные состояния необходимо дифференцировать с гетерозиготными талассемиями.

Талассемии (в переводе с греческого — «морская кровь») — группа заболеваний, проявляющихся гипохромной анемией, в патогенезе которых имеет место наследственное нарушение синтеза одной из цепей глобина. Чаще нарушается синтез бета-цепи глобина, что называлось ранее болезнью Кули, а в настоящее время — бета-талассемией. При нарушении синтеза альфа-цепи глобина, что случается реже, патология называется альфа-талассемией. Совсем редко встречается нарушение синтеза других цепей глобина или комбинированный дефект (в двух и более цепях этого белка). Это заболевание чаще распространено в странах Средиземноморья, среди народов Юго-Восточной Азии, Африки. В России встречаются гетерозиготные формы бета-талассемии.

Для гомозиготной бета-талассемии большинство авторов, описавших эту патологию, отмечает увеличенную селезенку, серовато-желтушный оттенок кожи и слизистых, бледность. Почти квадратный череп, уплощенная переносица, выступающие скулы отражают резкую гиперплазию кроветворного костного мозга. Эритроциты, при морфологическом исследовании, гипохромные, резко выраженный анизоцитоз, значительная мишеневидность эритроцитов, их базофильная пунктуация. Осмотическая резистентность эритроцитов обычно повышена, а срок жизни их укорочен. Характерно для этой патологии повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, значительно увеличенная селезенка. Диагноз бета-талассемии может быть подтвержден исследованием фетального гемоглобина в эритроцитах, содержание которого может быть увеличено до 20-90%.

Трудности диагностики возникают при **гетерозиготной бета-талассемии** (болезнь наследуется лишь от одного из родителей), при которой анемизация умеренная. Бледность, легкая иктеричность склер, кожи, незначительное увеличение селезенки, субнормальный уровень гемоглобина, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, различная степень мишеневидности

эритроцитов и их базофильная пунктуация, раздражение эритроидного ростка костного мозга, нормальное или несколько повышенное содержание сывороточного железа, небольшое увеличение непрямого билирубина, повышение осмотической резистентности красных клеток крови. Диагноз бета-талассемии должен быть подтвержден обнаружением повышенного количества гемоглобина А-2 и реже гемоглобина F методом радиоактивной метки.

Железодефицитные состояния необходимо дифференцировать с гипохромными анемиями, возникающими при инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваниях. При этих заболеваниях регистрируется умеренная гипо-хромная анемия со снижением сывороточного железа, при нормальных: общей железосвязывающей способности сыворотки крови, уровне ферритина и проценте трансферрина. Железо у пациентов с этой патологией идет не на эритропоэз, а на борьбу с инфекцией. Происходит фиксация в систему мононуклеаров молекул железа, их перераспределение из сыворотки в клетки ретикулоэндотелиальной системы. При хронических инфекционных заболеваниях анемии могут приобретать упорный характер.

Гипохромной анемией проявляется наследственная гипо- и атрансферринемия. При этой патологии нарушен транспорт железа в организме, препараты железа не эффективны. Выявляется при обследовании этих пациентов значительное повышение содержания железа в органах (гемосидероз), при снижении сывороточного железа, трансферрина и общей железо-связывающей способности сыворотки крови. Костный мозг у этих пациентов также беден железом. Клиническая картина в течение многих лет характеризуется слабостью, утомляемостью, бледностью, гепатомегалией, анемическим систолическим шумом в области верхушки сердца, задержкой роста, склонностью к инфекционным заболеваниям.

ГИПЕРХРОМНЫЕ АНЕМИИ

В эту группу входят гиперхромные V_{12} и фолиеводефицитные анемии, называемые также мегалобластными анемиями (МБА).

Дефицит метилкобаламина приводит к следующим изменениям: нарушается превращение фолиевой кислоты в ее активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту, необходимую для синтеза ДНК. Прямым следствием этого становится мегалобластный тип кроветворения, нарушение созревания гранулоцитов и мегбкариоцитов, нарушение регенерации эпителия кишечника.

Вторая реакция, в которой участвует витамин V_{12} — это обмен жирных кислот. Фуникулярный миелоз (дистрофические процессы в заднебоковых столбах спинного мозга) развивается в результате накопления при дефиците витамина V_{12} токсичной для нервной ткани метилмалоновой кислоты.

Причины возникновения дефицита витамина V_{12}

1. Нарушение синтеза гастромукопротеина:
— гастрэктомия,

- рак желудка,
- злоупотребление алкоголем,
- наследственный дефицит продукции гастромукопротеина (синдром Имерслунд-Гресбека),
- аутоиммунные реакции с продукцией антител к париетальным клеткам дна желудка и гастромукопротеину,

— атрофический гастрит дна желудка.

2. Дефицит V_{12} при нарушении его всасывания в тонком кишечнике (подвздошной кишке):

- резекция тонкого кишечника,
- рак тонкого кишечника,
- тяжелый хронический энтерит, целиакия, спру, болезнь Крона, амилоидоз и другие заболевания тонкого кишечника,
- врожденное отсутствие рецепторов к комплексу витаминов V_{12} +гастромукопротеин в тонком кишечнике.

3. Дефицит V_{12} по причине конкурентного расхода витамина V_{12} :

- инвазия широким лентецом,
- резко выраженный дисбактериоз кишечника.

4. Дефицит V_{12} в силу многолетнего применения диеты, лишенной продуктов, богатых витамином V_{12}

5. Снижение продукции в печени транскобаламина-2 и нарушения транспорта витамина V_{12} в костный мозг (в редких случаях при тяжело протекающем циррозе печени).

Схема 2



Клинические проявления V_{12} -дефицитной анемии в малой степени зависят от причины дефицита V_{12} , обусловлены поражением кроветворной ткани, пищевари-тельной и нервной систем. Эта патология чаще проявляется в по-жиллом и старческом возрасте следующими синдромами:

1. циркуляторно-гипоксическим;

2. гемолитическим: умеренной желтушностью кожи и слизистых (лимонная окраска за счет повышения непрямого билирубина);

3. желудочно-кишечным: атрофией слизистой оболочки полости рта, сосочков языка, ощущением жжения и болей в языке, тошнотой, снижением аппетита, нарушением эвакуаторной функции желудка и кишечника, умеренным увеличением печени и селезенки;

4. субфебрилитетом;

5. неврологическими изменениями (проявлением фуникулярного миелоза): нарушением чувствительности, онемением в нижних конечностях, а в тяжелых случаях изменением координации движений, атаксией, параличом мочевого пузыря с недержанием мочи, импотенцией, если замещения витамином В₁₂ не происходит в течение 1—2 лет, то появляется психопатологическая симптоматика — спутанность сознания, апатия, ступор, слабоумие, маниакальный или депрессивный психозы, в дальнейшем развитие анемической комы с выраженным мозговым компонентом;

6. гематологическим синдромом:

— гиперхромная анемия (цвет. пок. > 1,05);

— макроцитоз, мегалоцитоз;

— тельца Жолли, кольца Кебо, ядерные эритроциты (нормоциты);

— лейкопения, нейтропения;

— полисегментированность нейтрофилов;

— тромбоцитопения;

— ускорение СОЭ.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Еще одной причиной развития гиперхромных анемий является дефицит фолиевой (птероилмоноглутаминовой) кислоты. Для человеческого организма источниками фолатов являются печень, мясо, огородная зелень (салат, шпинат, петрушка, сельдерей, укроп). Основная задача фолиевой кислоты — перенос одно-углеродных фрагментов (метильных, формильных групп) к различным соединениям, а вместе с коферментом витамином В₁₂ принимает активное участие в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот и, следовательно, в образовании ДНК и РНК ядер клеток (в том числе и эритрокариоцитов). Замедление созревания ядер активно размножающихся клеток ростков костного мозга, возникающее по причине замедления образования нуклеиновых кислот, — основная причина фолиево- и В₁₂-дефицитных анемий. Поэтому они получили название ДНК-, РНК-зависимых анемий.

Причины возникновения дефицита фолиевой кислоты:

1. недостаточное поступление с пищей;

2. повышенная потребность:

— детский, юношеский возраст,

— беременность,

— злокачественные новообразования,

- гемолитическая анемия,
- гемодиализ;
- 3. нарушение всасывания в тонком кишечнике:
 - тропическая спру,
 - нетропическая спру (целиакия),
 - прием этанола, барбитуратов;
- 4. нарушение метаболизма:
 - алкоголизм,
 - метатрексат, триамтерен, пириметамин и др.,
 - действие ингибиторов дигидрофолатредуктазы,
 - редко встречающиеся формы недостаточности ферментов (форминотрансферазы, дигидрофолатредуктазы и др.).

Злоупотребление алкоголем расценивается в настоящее время как самая частая причина дефицита фолатов — 40—90% и этого вида малокровия. Острое токсическое действие алкоголя на обмен фолиевой кислоты связано с воздействием алкоголя на кишечно-печеночный цикл фолиевой кислоты.

Клинические проявления дефицита фолиевой кислоты:

1. циркуляторно-гипоксический синдром: бледность кожи, слизистых оболочек, слабость, утомляемость, одышка, головокружение, тахикардия;
2. «лимонная» желтушность кожи и слизистых оболочек;
3. гиперхромная анемия, макро- и мегалоцитоз, пойкилоцитоз, анизоцитоз, рети-кулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения;
4. мегалобластическое кроветворение в костном мозге;
5. отсутствие фуникулярного миелоза;
6. поражение желудочно-кишечного тракта (глоссит, хейлоз, диарея), часто приводящее к нарушению питания;
7. дефицит фолиевой кислоты в организме беременной женщины ведет к дефекту закладки нервной трубки плода;

8. возможны разнообразные психические нарушения: депрессии, психозы, слабоумие, что



объясняется нарушением метаболизма нейра-трасмиттеров.

Мегалобластные анемии (фолиево- и вит. В₁₂-дефицитные) часто протекают с гемолитическим компонентом. Первичный дефект развивающейся анемизации состоит в снижении продукции эритроцитов, лизисе предшественников красных клеток крови на уровне костного мозга, гипорегенерации (низком уровне ретикулоцитов).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии (ГА) характеризуются увеличением скорости разрушения эритроцитов. Гемолитические анемии могут быть врожденными и приобретенными, протекать с внутрисосудистым и внесосудистым (внутриклеточным.) гемолизом. Эта группа анемий относится к вродохромным за исключением талассемий.

Основные критерии гемолитических анемий:

1. повышение билирубина за счет неконъюгированного, желчные пигменты в моче отрицательны, повышение стеркобилина в кале, лимонная желтуха без зуда;
2. часто спленомегалия;
3. анемия — нормохромная, гиперрегенераторная с гиперплазией эритроидного ростка костного мозга;
4. гемолитические кризы;
5. часто образуются желчные пигментные камни.

Классификация наследственных гемолитических анемий

1. Ферментопатии:

- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов,
- дефицит пируваткиназы эритроцитов,
- анемии, связанные с нарушением порфиринового обмена.

2. Мембранопатии:

- наследственный микросфероцитоз эритроцитов,
- наследственный стоматоцитоз,
- наследственный эллипсоцитоз,
- наследственный пиропойкилоцитоз.

3. Гемоглобинопатии:

- талассемии,
- серповидноклеточная анемия,
- гемоглобинопатии С, D, E.

При наследственных гемолитических анемиях наблюдается:

1. сочетание, другими врожденными авомачлиями (высокое небо, расщелина верхней губы, полидактилия, «башенный» череп),
2. отрицательная проба Кумбса,
3. укорочение продолжительности жизни эритроцитов,
4. наступление аутогемолиза в дефибрированной крови,

5. аномалии формы эритроцитов и гемоглобина.

Выявив у пациента неинтенсивную желтуху лимонного цвета на фоне общей бледности, нормохромную (при талассемии— гипохромную) гиперрегенераторную анемию, следует искать признаки ускоренного разрушения эритроцитов. и усиленного эритропоэза.

Лабораторные признаки гемолиза (Wintroe et al., 1981). Признаки ускоренного разрушения эритроцитов:

1. Уменьшение времени жизни эритроцитов.
2. Усиление катаболизма гема: увеличение содержания непрямого билирубина в сыворотке, увеличение эндогенной продукции окиси углерода, ускорение продукции билирубина, ускорение экскреции уробилиногена.
3. Увеличение в сыворотке активности лактатдегидрогеназы (в основном ЛДГ-2).
4. Признаки внутрисосудистого гемолиза: гемоглобинемия, гемоглобинурия, гемо-сидеринурия, метгемальбуминурия, уменьшение содержания гемопексина в сыворотке, увеличение стеркобилина в кале.

Признаки усиленного эритропоэза:

1. Мазок периферической крови: ретикулоцитоз (полихроматофилия, базофильная грануляция), полихроматофильные макроциты, ядросодержащие эритроциты, лейкоцитоз и тромбоцитоз.
2. Костный мозг — эритроидная гиперплазия.
3. Кинетика железа: ускоренный оборот железа плазмы, ускоренный оборот железа эритроцитов.
4. Биохимические данные: увеличение содержания креатинина в эритроцитах, увеличение активности ферментов эритроцитов (уропорфирин — 1-синтетазы, гексокиназы и аспартата-минотрансферазы)

Большинство форм наследственной гемолитической анемии диагностируется в молодом возрасте, но иногда из-за недостаточной выраженности проявления заболевание выявляют в более позднем периоде (дефицит глюкозо-6-фос-фатдегидрогеназы, наследственный сфероцитоз, эллипсоцитоз).

ФЕРМЕНТОПАТИИ

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД):

Это заболевание характеризуется наследственной сцепленной с полом гемолитической анемией, которая развивается в условиях окислительного стресса. Этот вариант стресса возникает при снижении уровня глутатиона на фоне недостаточной активности фермента Г-6-ФД, может длительно протекать бессимптомно. Провоцирует гемолиз прием некоторых лекарств (парацетамол, фурадонин, невидграмон, противомаларийные препараты, сульфаниламиды и др.), продуктов питания (конские бобы), ацидоз.

Выраженный внутрисосудистый гемолиз сопровождается гипербилирубинемией, гемоглинурией. Гемолизу подвергаются зрелые эритроциты, ретикулоциты не разрушаются, а постепенно нарастают, достигая максимума к 10—12-му дню после начала криза.

Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия обусловлена дефицитом пируваткиназы эритроцитов, наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание,

Гемолитические кризы так же, как и при микросфероцитозе, провоцируются инфекционными агентами, иногда приемом пероральных контрацептивных препаратов.

Описаны гемолитические анемии, обусловленные дефицитами других ферментов: гексокина, глюкозофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы, альдолазы, енолазы и др.

МЕМБРАНОПАТИИ. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ

В основе патологии лежит нарушение структуры спектрина и липидов мембраны. Наследование этой патологии осуществляется по доминантному типу, аутосомно. Изменения в структуре мембраны красной клетки крови приводит к повышению ее проницаемости, повышению содержания ионов натрия и воды внутри клетки и в дальнейшем формированию сферической формы эритроцита. Сфероцитарный эритроцит теряет способность деформироваться в узких участках кровотока (капиллярах селезенки, печени, почек) и лизируется, чему особенно способствуют особенности селезеночного кровообращения. Заболеванию часто сопутствуют аномалии черепа — башенный череп, высокое верхнее небо, плоский нос. Микросфероцитоз встречается чаще других мембранопатий, проявляется гемолитическими кризами, провоцируемыми инфекцией, переохлаждением, беременностью. Тип гемолиза — внутриклеточный. Диагноз верифицируется путем оценки морфологии эритроцитов и их осмотической резистентности.

Наследственный стоматоцитоз, овалоцитоз, пиропойкилоцитоз — редкие гемолитические анемии с внутриклеточным типом гемолиза. Диагноз верифицируется на основании изучения типа наследования и морфологии эритроцитов.

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Гемоглобинопатии — это наследственные варианты гемолитических анемий, которые характеризуются нарушением синтеза белковой части гемоглобина, что приводит к патологии его формы.

Основная масса больных этой группы представлена талассемиями: при нарушении синтеза бета-цепи гемоглобина — бета-талассемия, при нарушении синтеза альфа-цепи гемоглобина — альфа-талассемия. «Большая талассемия» — гомозиготная форма наследственной патологии (болезнь Cooley), а «малая талассемия» — гетерозиготная форма наследственной патологии (болезнь Rietti). Талассемия проявляется гипохромной анемией и поэтому клинические проявления ее описаны в разделе гипохромных анемий.

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Гемоглобинопатия S и C широко распространена в странах Африки, проявляется умеренной нормохромной анемией, тромботическими осложнениями. Часто сочетается со сколиозом позвоночника, башенным черепом, артропатиями, асептическими некрозами головок бедренной и плечевых костей.

Приобретенные гемолитические анемии

Классификация приобретенных гемолитических анемий:

1. Иммунная гемолитическая анемия:
 - переливание несовместимой крови,
 - аутоиммунная гемолитическая анемия с полными Холодовыми агглютинидами,
 - аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами,
 - аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами,
 - медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия.
2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — болезнь Маркиафавы-Микели.
3. Синдромы фрагментации эритроцитов:
 - травматическая гемолитическая анемия (протезированные клапаны сердца, маршевая гемоглобинурия),
 - микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемангиомы).
4. Гемояитико-уремический синдром.
5. Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом витамина E.
6. Парциальная красноклеточная аплазия.
7. Шпорклеточная анемия при болезнях печени.
8. Анемии, связанные с инфекционными, физическими, химическими агентами, лекарствами и ядами.

При приобретенных аутоиммунных гемолитических анемиях:

1. прямая реакция Кумбса положительна,
2. выявляются признаки гемолиза,
3. характерен нормоцитоз. Идиопатическая и симптоматическая формы аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с неполными тепловыми агглютинидами:
 1. клинические проявления при обеих формах однотипные,
 2. острое или постепенное начало,
 3. боли в пояснице,
 4. в области сердца, слабость,
 5. лихорадка (или субфебрилитет),
 6. развитие желтухи лимонного цвета,
 7. на фоне гемолитического криза гемоглобин снижается до 50-70 г/л,
 8. анемия чаще носит нормохромный характер,
 9. возможны макроцитоз, микросфероцитоз, тромбоцитопения,
 10. билирубин возрастает за счет непрямой фракции,

11. возможно появление неспецифической реакции Вассермана,

12. выявляется гиперплазия красного ростка костного мозга.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами:

1. характеризуется мягким, спокойным течением,

2. малоинтенсивной желтушностью,

3. частым увеличением печени,

4. снижением гемоглобина до 40—60 г/л,

5. выделением черной мочи,

6. гемоглинурия может быть зафиксирована положительной реакцией Грегерсена с мочой,

7. течение болезни может осложниться тромбозами периферических вен,

8. картина периферической крови такая же, как при агглютининовой форме АИГА.

Дифференциальная диагностика гемолизиновой формы АИГА должна проводиться с болезнью Маркиафавы-Микели.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодowymi агглютиниными:

1. начинается постепенно с астенического синдрома, непереносимости холода,

2. синдром Рейно является обязательным признаком болезни,

3. на холоде возможна гангрена пальцев,

4. может выявляться гепатоспленомегалия,

5. умеренная анемизация,

6. агглютинация эритроцитов начинается сразу во время взятия крови, но она обратима и исчезает при нагревании.

Пароксизмальная ночная гемоглинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)

При пароксизмальной ночной гемоглинурии (ПНГ) доказано существование двух популяций эритроцитов. Идентичность изменения мембраны нейтрофилов и тромбоцитов при ПНГ, а не только эритроцитов, свидетельствует, что поражена клетка — предшественница миелопоэза. Поэтому можно предположить, что ПНГ является вариантом доброкачественной опухоли системы крови.

Заболевание проявляется:

1. приобретенным изменением структуры эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов,

2. астеническим синдромом,

3. умеренно выраженной желтухой,

4. болями в животе различной локализации,

5. протекает с признаками внутрисосудистого гемолиза, при котором наблюдается гемоглинурия, гемосидеринурия, повышение свободного гемоглобина плазмы,

6. заболевание может осложниться тромбозами вен и сосудов внутренних органов,

7. в период обострения гемоглобин снижается до 40—50 г/л,
8. цветовой показатель ближе к нормохромному,
9. тромбоцитопения встречается часто, но не является критической,
10. геморрагический синдром встречается редко при ПНГ,
11. выявляется при оценке миелограммы раздражение красного ростка костного мозга, снижение количества мегакариоцитов.

ДИНАСТИЧЕСКИЕ, НОРМОХРОМНЫЕ АНЕМИИ

Апластическая анемия (панмиелофтиз, панмиелопарез, болезнь Эрлиха, болезнь стволовых клеток) — заболевание системы крови, основным проявлением которого служит снижение продукции костным мозгом эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Заболевание редкое, тяжелое с недостаточно изученной этиологией и патогенезом. К экзогенным причинам относят многие медикаменты — антибиотики (левомицетин, синтомицин, метициллин, канамицин), цитостатические препараты, противотуберкулезные средства, анальгин, амидопирин, сульфоиламиды, мерказолил. Из химических соединений угнетают кроветворение могут продукты перегонки нефти, бензол и его производные, пестициды. Эндогенные факторы, угнетающие гемопоэз, — нарушение функции щитовидной, вилочковой желез, яичников.

Основные критерии апластической анемии (АА)

1. Функциональная недостаточность костного мозга с угнетением одного, двух или трех ростков кроветворения (панцитопения), замена костного мозга жировым.
2. Нормохромная гипорегенераторная анемия с повышенным сывороточным железом, насыщенным трансферинем.
3. Геморрагический синдром, обусловленный снижением тромбоцитов.
4. Синдром инфекционных осложнений (ангины, пневмонии, сепсис и т.д.) на фоне гранулоцитопении, а иногда и лимфоцитопении.
5. Нормальные размеры печени и селезенки, если нет других причин их увеличения.
6. Лимфоузлы обычно в норме но увеличиваются при инфекционных осложнениях.

Описаны два варианта наследственных апластических состояний:

— врожденная парциальная красноклеточная аплазия (эритробластофтиз, эритро-идная гипоплазия, синдром Блекфена-Даенемонда),

— врожденная апластическая анемия типа Фанконь.

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА):

1. наследуется по аутосомно-доминантному типу,
2. поражение возникает на уровне эритропоэтинчувствительной клетки — предшественницы эритропоэза,
3. часто сочетается с врожденными дефектами физического развития (особенно лучевой кости),
4. в гемограмме нормохромная анемия, часто выявляется микроцитоз,

5. нет снижения гранулоцитов и тромбоцитов,
 6. повышен уровень эритропоэтина,
 7. выявляется связь с тимомой, некоторыми аутоиммунными заболеваниями,
 8. при анализе миелограммы обнаруживается в основном угнетение эритроидного ростка, но могут быть признаки гранулоцитарной и мегакариоцитарной дисплазии,
 9. хромосомные аномалии также свидетельствуют о наличии предлейкоза.
- Угнетение кроветворения опосредуется клеточными иммунными нарушениями, и удаление тимомы (если она обнаружена) приводит к ремиссии аплазии.

Конституциональная апластическая анемия (типа Фанкони):

1. наследуется по аутосомно-рецессивному типу,
2. начинается постепенно в раннем детском возрасте с умеренных кровотечений, кровоподтеков, петехиальных высыпаний,
3. обнаруживается склонность к инфекциям,
4. гепатоспленомегалии нет, а лимфоаденопатия появляется лишь вследствие инфекции,
5. сопутствующими проявлениями могут быть низкорослость, уродства скелета хромосомные аномалии,
6. в гемограмме и миелограмме выявляется панцитопения с резким снижением или отсутствием ретикулоцитов,
7. выраженное снижение клеточности костного мозга,
8. уровень эритропоэтина повышен,
9. заболевание часто трансформируется в острый лейкоз.

Апластическую анемию необходимо отличать от миелодиспластических синдромов, проявляющихся цитопениями и дисплазией ростков кроветворения. **Миелодисплазии** — это гетерогенная группа клональных заболеваний, характеризующихся появлением системы неэффективного гемоцитопоэза, мутировавшего клона патологических клеток. Это неустойчивое состояние, ранее называемое предлейкозом, может трансформироваться в острый лейкоз. В отличие от острого лейкоза, при миелодисплазии иммунная защита организма функционирует, хотя менее активно, чем у здорового человека.

ФАБ-классификация предусматривает следующий, формы миелодисплазии:

1. Рефрактерная анемия.
2. Рефрактерная анемия с избытком кольцевых сидеробластов.
3. Рефрактерная анемия с избытком бластов.
4. Рефрактерная анемия с избытком бластов и бластной трансформацией.
5. Хронический миеломоноцитарный лейкоз.

НОРМОХРОМНЫЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

У больных со злокачественными новообразованиями анемия выявляется часто. Иногда этот вид анемии маскируется анемизацией, вызванной другими

причинами, такими как кровопотеря, гемолиз, дефицит фолиевой кислоты, но иногда выявляется четко, даже если локализация и природа опухоли неизвестны. Иногда развивается фиброз костного мозга, например при лимфогранулематозе. В мазках или пунктатах костного мозга следует искать раковые клетки, однако даже в случае обнаружения таких клеток трудно определить, из какой ткани они происходят.

Анемические состояния, развивающиеся при диффузных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, синдроме Фелти, анкилозирующем спондилартрите, болезни Рейтера, обусловлены иммунными нарушениями, легко купируются стероидными препаратами.

Нормоцитарной и нормохромной является анемия, возникающая при хронической почечной недостаточности. Эта анемия обусловлена снижением секреции почечного эритропоэтина, воздействием продуктов метаболизма, выделение которых затруднено при уремии, на костномозговое кроветворение, на желудочно-кишечный тракт, что затрудняет всасывание железа в кишечнике, образование гастромукопротеина в желудке. Поэтому анемия при хронической почечной недостаточности имеет сложный генез. В патомеханизме выявляются эритропоэтиндефицитный, миелотоксический, железодефицитный и витамин В₁₂-дефицитный компоненты.

При ***гипотиреозе*** уменьшается общая масса эритроцитов, что обусловлено сниженным потреблением тканями кислорода и уменьшением метаболической активности. Есть основания считать, что гормон щитовидной железы оказывает прямой стимулирующий эффект на рост эритропоэтинзависимых эритроидных колоний костного мозга (Adarhson et al., 1978). Анемия протекает нетяжело, но если гипотиреоз осложняет атрофический гастрит и связанный с ним дефицит железа и витамина В₁₂, то клиническая картина анемии трансформируется, становится тяжелее.

Умеренно выраженная анемия нормоцитарного, нормохромного типа при хронической надпочечниковой недостаточности впервые описана еще самим Аддисоном в 1849 году. Другие изменения в периферической крови включают лейкопению с относительным лимфоцитозом и эозинофилией. Механизм развития анемии при этом заболевании неясен, но адреналэктомия всегда приводит к гипоплазии эритроцитарных предшественников в костном мозге. Лечение кортикостероидами приводит к постепенной коррекции анемии.

При гипопитуитаризме наблюдается умеренная нормохромная анемия. Механизм возникновения анемии, по видимому, сходен с описанным при гипотиреозе и гипокортицизме. Вероятно, что гормон роста обладает эритропоэтическим эффектом, не связанным с потреблением кислорода. Заместительная гормональная терапия эффективно устраняет анемию.

Анемия- бу хажм бирлигида эритроцитлар микдори камайиши ва Hb даражасининг пасайиши билан кечадиган патологик ҳолат ҳисобланади.

-Анемиялар таснифи:

1). постгеморрагик анемиялар

2). кон ҳосил булишининг бузилиши билан боғлиқ анемиялар

- темир танқислиги анемияси

- мегалабластли анемиялар (витамин В12 ва фолат кислота танқислиги анемиялари)

- гипопластик анемиялар

3). гемолитик анемиялар

А. тугма гемолитик анемиялар

Б, ортирилган гемолитик анемиялар

Темир танқислиги анемияси (ТЕА)-турли хил патологик (физиологик)жараёнлар асосида ривожланадиган анемик ва сидеропеник белгилар билан кечадиган патологик ҳолат булиб организмда темир танқислиги натижасида Hb синтези бузилиши билан характерланади

Эпидемиологияси:

Темир танқислиги ҳолатлари Соғлиқни Саклашнинг энг муҳим ва глобал муаммоларидан бири ҳисобланади

ЖССТ курсатмаларига кура (2001й): 1,8 миллиард аҳолии ТЕА билан оғрийди, бу эса Ер шари аҳолисининг 20 % ни ташкил этади.

Энг кўп тарқалган 38 касалликлар орасида, ЖССТ буйича ТТА 1- уринни эгаллайди.

Организмда темир танқислигининг:

13-15% и миоглобин ва темир тутадиган ферментларда

0,1- 0,2% и трансферрин е`ки зардобдаги темир (3 мг)

65-70% и гемаглобинда

17-20% и ферритиннинг жигар талок ва б.х. захираси

Темир етишмовчилигининг этиологик омиллари:

- турли хил локализациялашган сурункали кон йукотишпар

- алиментар омил (темирнинг кам кириши)

- темирга булган талабнинг юқори булиши (хомиладорлик, лактация, пубертат даврда интенсив усиш)

- гастроэнтероген сабаблар (девор олди ва бушликдаги хазм килиш жараёнларининг бузилиши темирнинг организмда сурилиш жараёнининг чекланиши)

- жигарнинг бирламчи патологиясида трансферрин танқислиги билан боғлиқ булган темир транспортининг бузилиши.

- жигарнинг оғир кечадиган уткир ва сурункали касалликларида темир тупланиши (деполаниши) жараёнларнинг узгариши.

Темирнинг организмда сурилиши.

Мувозанатлашган рационал овкатланиш 1 сутка давомида организмга 10-20 мг Темир тушади, бироқ ундан 10-12% яъни 1-2мг сурилади.

Гемли темир 17-20% гемсиз темирга нисбатан (1-7%) яхшироқ сурилади.

Она сутидаги темир махсус механизмларга кура 38-49%гача узлаштирилади.

Т Е А клиникаси:

- 1) Анемик синдром, холсизлик, тез чарчаш, бош оғриши, бош айланиши, бош айланиши, куз олди коронгулашиши, хансираш, тахикардия, кулоқда шовкинлар.
- 2) Сидеропеник синдром, Темирнинг тукимадаги танкислиги :

А) соч тукилиши, оқариши, ранги хиралашиши.

Б) тери куруклашиши, тургорлиги, эластиклиги пасайиши.

В) тирноклар пачоклашиши, тез синувчанлиги, кунгдаланг чизиклар пайдо булиши, тирнок олди зовучасини ялигланиши, койлонихиялар – тирнокнинг қошиксимон ботикланиши.

Г) тишларнинг қариезга мойиллиги ортиши.

Д) Pica chlorotica- хид ва таъм билишнинг бузулиши: бур, тиш пастаси, гилмоя, кесак, хом гушт, хамир, девор, гуруч, чой шаммасини егиси келиши, турли хидлар-зах, ер, охак, керасин, бензин, сигарет ва бошқа хидларни ёқтириши.

Объектив узгаришлар:

- тери ва шиллик пардалар оқарган.

- юрак нисбий тумтолигининг биров чапга силжиши.

- юрак чуққисида маеин систолик шовкин.

- ялтироқ тил: тил шиллик пардасининг атрофияси, оғиз бурчаги ёрилиши, ангуляр стоматит.

Пламмер-Винсон синдроми – каттик, курук овкатларнинг ютишнинг кийинлашиши.

Меъда шиллик пардасининг атрофияси – ахилия билан биргаликда.

Жинсий ривожланишдан орқада қолиш, бачадон ривожланмаслиги.

Нормада ва темир танкислиги холатларида темир статусининг асосий гематологик курсаткичлари.

Курсакич номи	Норма эркакларда	Норма аёлларда	Темир танкислиги
Нв микдори	130-160г/л	120-140г/л	120г/л дан кам
Эритроцитларсони	4-5 x 10x 12/л	3,7-4,7 10x12/л	1,5x10x12/л гача камайиши
Гематокрит	0,40-0,48	0,36-0,42	Эритроцитлар

			хажми камайиши
Ранг курсаткич	0,85-1,0	0,95-1,0	0,85 дан паст

Т Е А- ни даволаш.

- 1) Анемияни сабабини йукотиш.
- 2) Адекват овкатланиш организациyasi(оксил 140- 150 г/ суткалик, Ёг 70-80г/сутка, витамин С).
- 3) Анемия энгил даражаси(Нв 110-90 г/л).темир припаратлари per os.
- 4) Уртача огир анемияда – темир припаратлари м/и, т/и.мальтофер, феррум-лек, венофер, космофер,
- 5) Огир даражали камконликда- темир препаратлари м/и , т/и, малтофер, феррумлек, венофер, космофер.
- 6) Хаeтий мухим курсатмаларга кура – эритроцитар масса трансфузиялари.

Вит В12 танкислиги анемияси

(пернициоз анемия, Адиссон Бирмер касаллиги) Витамин В12 организмда етишмаслиги натижасида ривожланадиган анемия.

Этиологияси:

- 1) Ошкозон фундали кисмидаги париетал хужаералар ичаклар чиқарадиган термолабил гликопротин – Костил ички омил етишмаслиги бу омил Вит В12 ни узига бириктириб олади. Хосил булган комплекс ингичка ичакнинг юкори кисимларида 100 марта тезроқ сурилади .
- 2) Ташки алиментар фактор – Вит В12 етишмаслиги-куп микторда гушт махсулотларида, тухум, пишлок , сут махсулотларида, жига рва буеракда булади.
- 3) ОИТ касалликларида – энтеритлар, колит, яра касаллигида, жигар касалликларида, ва бошкаларда.
- 4) Кел танасимон гижжа- ичак инвазиясида.

Патогенези:

- 1) Вит В12 тимидин занжири хосил булишида иштирок этади, унинг камлиги Д Н К ва Р Н К хосил булишининг бузилишига олиб келади.
Хужаера ядросидаги бу узгаришлар хужаералар булинишининг бузилишига олиб келади, эритроцитлар булинмаеди, натижада йирик полиплоид хужаералар-мегобласт ва мегалоцитлар хосил булади.
- 2) Вит В12 орка мия орка шохларининг миелин кавати хосил булишида иштирок этади, шу сабабли нерв толаларининг демиелинизацияси фуникуляр миелоз ревожланади.

Клиникаси

- 1) анимия: Дармонсизлик , тез чарчаш, бош огриши, бош аеланиши, куз олди коронгулашиши, хансираш, тахикардия, кулоқда шовкин.
- 2) Фуникуляр миелоз: Паристизиялар, сезгининг бузилиши, ориклаш, юмшок ерда юришни сезиши-(tabbies darzalis), танада урмалашлар сезиши, белдаги огриклар, мушаклардаги холсизлик, атрофияси, баъзан психик узгаришлар, галутинациялар, эпилепсия.
- 3) О И Т танасидан узгаришлар: Гюнтер глюсенти: тилда огрик, тил сургичлари атрофияси, кизорган, яллигланган малинасимон тил, атрофик гастрит, меъда эвакуацион кобилятининг бузилиши.

Диагностика: 1) У К Т: эритроцит ва Нв камаеши.

- лекопения, тромбоцитопения:

- анизоцитоз(макроциоз меголоцитоз)

-Кебот халкаси, Жолли таначалари паедо булиши.

-гипер хромия, полисегмент ядроли нетрофиллар паедо булиши

меголоцитлар ва меголобластларнинг конда паедо булиши.

-

2) Биохимия: - Богланмаган билурибиннинг 28-47 мкмол/ л гача ошиши.

3) Миолограммада – меголобласт типдаги кон хажмининг бузилиши

4) В12 ни радиоиммун усулда аниклаш

Даволаш: 1) Вит В12 припаратлари: Цианокоболамин 500 гамма м/о № 10-15-20.

2) зарурат тугилса гемотрансфузиялар.

3) Фуникуляр миелозда Вит В12- 1000 гамма хар куни.

Гипо-апластик анимия:

Гипо- апластик анимия- шундай паталогик холат булиб, суяк кумигида кон хосил булишининг 3 узаги кескин камайши(эритро, пейко, тромбоцитопоз) кузатилиб, суяк кумигининг гипо аплазияси келиб чикади, буни натижасида периферик конда анимия, лекопения тромбоцитопения ривожланади.

1-март 1888 йилда Эрлих томонидан езилган.

Гипопластик анимия этиопатогенизи охиригача аникланмаган.

Г.А мумкин булган сабаблар:

- 1) Ионлашган радиация
- 2) Миелотоксик захарлар

3) Дори препаратлари: (левомецитин, бутадиион, сульфаниламидлар, цитостатиклар)

4) Вирус инфекция (гепатит, инфекцияион мононулиз)

5) Идиопатик шакли 50-75 %.

Касаллик ривожланиш механизмлари:

А) ствол хужаераларини миктори камаеши еки уларнинг ички дефигти.

Б) Аутоиммун риакциалар.

В) Фанкони анимияси- аутосом рессисив касаллик булиб, ДНКни зарарлайдиган факторларга юкори сезувчанлик.

Клиник кечишига кура:

А) уткир кечиши- 10-15%,

Б) уткир ости.

В) суринакали кечиши булади.

Гипо-апластик анемиа клиник белгилари:

1) анимия:- холсизлик, тез чарчаш, бош аеланиши, бош огриши, куз олди коронгулашиши, хансираш, тахикардия, кулокда шовкин.

2) Гемморогик синдриом:- тер ива шиллик каватларда геморрагик тошмалар, тиш милклари, буридан, бачадондан кон кетиш.

3) Иккиламчи инфекция: йирингли некротик ангина, пневмония, бронхитлар, терида некротлар.

Диагностика:

1) Нв 100 г/л дан паст еки Нт 30 % дан кам

2) Леоцитлар $3,5 \times 10^9$ /л дан кам, гранулоцитлар $1,5 \times 10^9$ /л дан паст.

3) Тромбоцитлар 50×10^9 /л дан паст, миелограммада клонал гемопоз белгиларининг йуклиги, гипохужаерали суяк илиги.

Гипо-апластик анимиянинг давоси:

1) суяк кумиги трансплантицияси.

2) глюкокортикоит гармонлар(приднизолон 1,5 – 2 мг/кг)

3) сплинэктомия.

4) циклоспарин.

5) эритроцитар, тромбоцитар, леоцитар массалар трансфузияси.

6) анобалик гармонлар(ретобалил, неробал)

7) антилимфоцитар глоболин.

8) томирларни мустахкамловчи гемостатик припаратлар: витаминС, дицинон, аминокапрон кислота.

9) кенг камровчи антибиотиклар.

Гемолитик анимиялар-

Полиэтиологик анимик холатлар кенг гурухи булиб, уларнинг умумий белгиси: кон парчаланишининг кон хосил булишидан устунлиги етади.

Гемолитик анимияларга хос белги- гемолиз- эритроцитлар умри кискаришидир.

Гемолиз- хужайра ичи ва томир ичи булади.

Гемолитик анемия этиопатогенизи:

- 1) Мембранопатиялар: эритроцитлар мембранаси структурасида дефект булади, натижада эритроцитлар мембранаси утказучанлиги ошади. Эритроцитга куп микторда натрий ва сув кириб, эритроцит шишади, сфирик шакилга киради.
 - 2) Ферментопатиялар: Провакациясиз белгилари чикмаеди. Гемолитик криз – ЛС кабул килмаеди (сулфаниламидлар , нитрофуран, тубазит, ПАСК). Фермент тизими хосил булган ортикча комплексларни нейтраллае олмаеди, бу эса хужаерани оксидланишига ва эритроцитнинг парчаланишига олиб келади.
 - 3) Талассемияда глобинниг занжирларидан бири ортикча продукцияланади, натижада нишонсимон шакилга кириб мембрана зарарланишига ва гемолизига олиб келади.
 - 4) Уроксимон- хужайрали анимияда бу-холатда глутамин кислотаси урнига валин жойлашади, Нв О2 ни бериб структураси бузилиб, Нв S га аеланади. Бунда НвS эрувчанлиги 100 марта камаяди ва эритроцит урок шаклига киради. Деформацияланган эритроцит ригид булиб, унинг мембранаси тез парчланади.
 - 5) Аутоиммун гемолитик анимияда иммун статус бузилади. Бунда организмда уз эритроцитларига карши антитела синтизланади ва эритроцит парчаланишига олиб келади. Бу камконлик СКВ, РА суринкали инфекцияларда, лимфогрануломатозда ривожланади .
- 6) Чакалоklar гемолитик касаллиги –она ва бола антигени мос келмаслигида ривожланади.

Резус мос келмасликда болада резус антиген (R +) онада бу антиген булмаиди. Она организми боладаги R+ (антиген) га карши антитела ишлаб чикаради ва бу антителалар хама эритроцитларни парчалаеди. Гурухли мос келмасликда онада I(O) гуруппа хомилада II(A), III(B), IV (AB), гуруппа булади ва она организми боласига AB антигенларга карши антитела ишлаб чикаради

- 7) Пароксизмал тунги Нв урияда эритроцитлар Ph мухит узгаришига сезувчан булиб колади Гемолиз кечки соатларда яъни Ph мухит нордон мухитга силжиганда активлашади.
- 8) Гемолитик захарлар- мишъяк, сапонинлар, кургошин. Финилгидрозин, илон захри, амилнитратлар киради.

Гемолитик анимиянинг клиникаси: а) Анимия: холсизлик, тез чарчаш, бош огриши. Куз олди коронгулашиши, хансираш , тахикардия.

- Б) Сариклик: тери ва шиллик пардалар саргаеши, сиедик ранги кораеши, ахлат окариши.
- В) Гепотосплиномегалия- чап ва унг кабирга ейи остида огирлик ва огрик.
- Г) Интоксикация- кунгил айниши, кушиш, тахикардия, тана хароратини кутарилиши.
- Д) Тугма гемолитик анимияларда скилетдаги узгаришлар, минорасумон кала суяги, калта бармоқлар.
- Е) Уроксимон хужайрали анимияда- тромбоз, инфаркт, гипоксик холатларда инсултлар.
- Ж) Аъзоларда иккиламчи(упка, жигар,) иккиламчи гемосидероз
Гемолитик анимиянинг диагностикаси:
- У К Т : Эритроцит ва Нв миктори камайиши, ретикулоцитоз, С О Энинг ошиши.
- А) Мембранопатияларда: микросфироцитоз, овоцитоз, олоитоз, осмотик резистентликни пасеши.
- Б) Гемолитик анимияда СОЭ- 60-80 мл/с, Кумбс реакцияси мусбат.
- В) Уроксимон хужаерали анимияда метабисулфат билан бармоқда жгут синамасада уроксимон хужайралар.
- Г) таласимияда нишонсимон хужайралар топилиши.
- Биохимияда: Богланмаган билирубин ва зардобдаги темир ошиши, ферментопатияларда ферментлар активлиги пасеши.
- Миелограммада: кизил кумик гиперплазияси. СУТ: бензидин- геноблибинурия, геносидиринурия
- Гемолитик анимияни даволаш: 1). Мембранопатияларда спиноэктамия
- 2) Ферментопатияларда дориларни тухтатиш
- 3) уроксимон хужаерали анимияларда тока чикмаслик, сувда сузмаслик, эпик хоналарда турмаслик, оксигенотерапия.
- 4) Аутоиммун гемолитик анимияларда глюкокортикоидлар (преднизолон).
- 5) ГБНда кон куйиш.
- 6) илон ва хашоротлар чакканда махсус захарларга карши зардоблар, захарланишларда антитодлар кабул килиш.
- 7) Дезинтоксикация: суюкликлар ичиш, 0,9% Na Cl, 5%-глюкоза, киччик молекулали декстрон куйиш.
- 8) Эритроцитар (ювилган) масса куеш, оксигенотерапия.
- 9) суяк кумиги трансплантацияси.

Тема №2: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Геморрагические диатезы (ГД) — синдромы повышенной кровоточивости, обусловленные дефектом одного или нескольких компонентов системы гемостаза (системы свертывания крови, системы регуляции агрегатного состояния крови).

При наличии геморрагического синдрома, прежде всего, необходимо исключать патологию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, являющуюся причиной 80% всех геморрагических нарушений. Нарушение плазменного компонента гемостаза встречается в 18—20%, а дефект сосудистой стенки — в 1—2% [1].

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Физиологический гемостаз — жизненно важная система, обуславливающая жидкое состояние крови, а при необходимости приводящая к переходу в гелеобразное состояние. Состояние свертывающей системы определяется гемостатическим потенциалом, то есть способностью крови находиться в жидком состоянии или свертываться под воздействием различных факторов. Гемостатический потенциал зависит от состояния гемодинамики, легких, селезенки, почек, печени, электролитов, регулируется нейроэндокринной системой и определяется соотношением потенциалов свертывающей и противосвертывающей систем.

В обеспечении физиологического гемостаза участвуют 3 системы:

1. Два звена свертывающей системы:

— клеточное (склеивание форменных элементов крови между собой и с компонентами сосудистой стенки);

— плазменное, функционирующее по внутреннему и внешнему механизмам (каскад реакций факторов свертывания крови, завершающийся фибринообразованием).

2. Противосвертывающая (антикоагулянтная) система (липопротеин, антитромбин III, гепарин, протеин С, протеин S), препятствующая избыточному образованию фибриновых сгустков.

3. Фибринолитическая (плазминовая) система, функционирующая по внутреннему и внешнему механизмам, обеспечивающая лизис образовавшихся сгустков фибрина и тромбов.

В нормальных условиях, в здоровом организме все звенья системы гемостаза функционируют согласованно, обеспечивая непрерывное образование фибрина, предотвращая избыточное выпадение фибрина и растворение уже образовавшегося фибрина.

В норме сосудистая стенка обладает тромборезистентностью, что препятствует прилипанию к ней тромбоцитов. Тромборезистентность обеспечивается уникальными свойствами эндотелиального монослоя. Он покрыт гликокаликсом, состоящим из гепарин-сульфата. Внутренний слой сосуда за счет гликокаликса становится несмачиваемым — «силиконовым». Известно, что эндотелий и тромбоциты имеют отрицательный заряд, они взаимно отталкиваются. В кровотоке секретируются эндотелием факторы, тормозящие агрегацию и адгезию тромбоцитов: простагландин, и эндотелий-зависимый фактор расслабления. В слое эндотелия присутствуют важнейшие антикоагулянты, инактивирующие тромбин: антитромбин III и тромбомодулин. Синтез протеина С и его кофактора протеина S ,

направленных против активных форм плазменных факторов V и VIII, стимулируется комплексом тромбин-тромбомодулин. Необходимо также отметить, что эндотелий продуцирует: и активаторы плазминогена, который, превращаясь в плазмин, лизирует фибриновые тромбы.

ГД является ведущим синдромом при наследственных болезнях (гемофилия, тромбоцитопатии, геморрагическая телеангиоэктазия и др.). Как сопутствующее явление ГД может наблюдаться при самых различных заболеваниях: болезнях системы крови, печени, почек, инфекциях, гормональных нарушениях, авитаминозах, лучевых поражениях, химических (медикаментозных) интоксикациях, аллергических состояниях.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГД

I. ГД, обусловленные нарушениями системы крови:

A. Нарушения плазменного гемостаза:

1. Нарушения тромбопластинообразования:

— гемофилия A (дефицит VIII фактора);

— гемофилия B (дефицит IX фактора);

— гемофилия C (дефицит XI фактора);

— K-авитаминоз (дефицит поступления с пищей, особенно в сочетании с антибиотикотерапией, осложнившейся дисбактериозом кишечника, синдром холестаза, применение кумарина);

— синдром печеночно-клеточной недостаточности (дефицит образования фибриногена, проакцелерина, витамина K при гепатитах, циррозах и др.).

2. Нарушения тромбинообразования:

— гипопроакцелеринемия (парагемофилия дефицит V фактора);

— гипопроконвертинемия (дефицит VII фактора);

— недостаточность X фактора;

— гипопротромбинемия (дефицит II фактора);

— медикаментозный ГД (передозировка непрямых антикоагулянтов).

3. Нарушения фибринообразования:

а) афибриногенемия (врожденная);

б) фибриногенопатии (приобретенные);

в) недостаточность XIII фактора;

г) фибринолитические кровотечения:

— острый фибринолиз (ДВС-синдром при шоке, на фоне травм, ожогов, посттрансфузионных реакция, акушерской патологии, хирургических операциях на легких, поджелудочной железе и пр.);

— хронический фибринолиз (гепатиты, лейкозы, диссеминированный карциноматоз простаты, желудка и пр.);

4. ГД, обусловленные циркулирующими антикоагулянтами, антителами, ингибиторами факторов свертывания (гепарин, антитела к II, V, VII, VIII, IX, X факторам, в том числе при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, других заболеваниях соединительной ткани, беременности,

бронхиальной астме, па-рапротеинемиях, лечении стрептомицином, интенсивных гемотрансфузиях).

Б. Нарушение тромбоцитарного гемостаза.

1. Тромбоцитопении:

1) Наследственные (сочетаются с нарушением функций тромбоцитов);

2) Приобретенные:

а) иммунные:

— изоиммунные (переливание несовместимой тромбомассы или крови, при наличии антител к тромбоцитам);

— трансиммунные (антитела матери проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка);

— гетероиммунные (нарушение антигенной структуры тромбоцита под влиянием вирусов или с появлением нового антигена или гаптена, в качестве которого могут выступать хинин, хинидин, ПАСК, сульфаниламиды, рифампицин, гипотиазид, соли золота); аутоиммунные (антитела против собственного неизмененного антигена);

б) неиммунные (симптоматические) — при инфекционно-токсических процессах, В₁₂-дефицитной и апластической анемиях, лейкозах, карциноматозе костного мозга, воздействии радиации, при гиперспленизме, массивных гемотрансфузиях, ДВС-синдроме, протезах клапанов сердца, при применении прямых антикоагулянтов.

2. Тромбоцитопатии:

1) Врожденные:

а) формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (тромбоцитопатия Гланцмана и др.);

б) формы с преимущественным нарушением адгезии;

в) формы с дефицитом фактора 3;

г) сложные аномалии и дисфункции, сочетающиеся с другими генетическими дефектами (гликогенозами, дисплазией соединительной ткани — синдром Марфана, пролабирование клапанов сердца, врожденные пороки сердца и артериовенозные соустья, ангиодисплазия желудка, гиперэластоз кожи и др.).

2) Приобретенные: при гемобластозах, в том числе парапротеинемические, В₁₂-дефицитной анемии, уремии, болезнях печени, ДВС-синдроме, цинке, гормональных нарушениях (дистиреозах, гипоэстрогемии и др.), лекарственных и токсических воздействиях (ацетилсалициловая кислота, другие НПВС, бета-блокаторы, дипиридамол, карбенициллин, пенициллин, транквилизаторы, мочегонные, нитрофураны, антигистаминные, цитостатики, большие дозы папаверина и др.), при лучевой болезни, массивных гемотрансфузиях;

II. ГД, обусловленные преимущественно нарушениями сосудистого гемостаза:

1. Наследственные:

а) наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю—Ослера);

б) мезенхимальные дисплазии (синдром Марфана и др.).

2. Приобретенные:

а) гемангиомы;

б) геморрагический микротромбоваскулит (пурпура Шенлейн—Геноха);

в) геморрагические лихорадки вирусной этиологии;

г) ГД при инфекционных васкулитах (инфекционный эндокардит, менингококко-вый сепсис, оспа, малярия, грипп и др.);

д) токсические и дистрофические поражения эндотелия (почечная недостаточность, змеиный яд, мышьяк, гипертоническая болезнь и др.);

е) нейровегетативные и эндокринные вазопатии (меноррагии на фоне овариально-го цикла, дизовариальная пурпура, кахектическая пурпура, ортостатическая пурпура при варикозной болезни, на фоне длительного употребления стероидов);

ж) С-авитаминоз;

з) невропатическая и имитационная кровоточивость (синдром Мюнхгаузена).

3. ГД, обусловленные сочетанием ряда факторов: ангиогемофилия (болезнь Вилле-бранда).

4. Заболевания системы крови (лейкозы, В₁₂-дефицитная и гипопластическая анемии и др.).

5. Мезенхимальные дисплазии (синдром Элерса—Данлоса и др.).

6. Диспротеинемии (эссенциальная криоглобулинемия, амилоидоз и др.).

7. Гигантские гемангиомы (синдром Казабаха).

8. ГД при инфекционно-токсических процессах.

9. Сенильная пурпура.

10. Применение гепарина.

КОАГУЛОПАТИИ

Наиболее распространенной формой наследственных геморрагических диатезов из группы коагулопатий является **гемофилия А**. В основе заболевания лежит дефицит или нарушение структуры VIII фактора. Описаны также ингибиторные формы гемофилии А, которые связаны с выработкой антител к данному фактору свертывания крови. Подавляющее большинство страдающих этим заболеванием — мужчины, а среди женщин описано только 40 достоверных случаев в мире. Дефицит активности IX фактора — основа гемофилии В. Описано лишь 14 случаев женской гемофилии В, а основная масса страдающих этим заболеванием — мужчины. Редкая патология — гемофилия АВ (одновременный дефицит факторов VIII и IX свертывания крови).

Гемофилия С — наследственный дефицит фактора XI, встречается у лиц обоего пола [14].

Клинические проявления гемофилии, независимо от дефицита фактора свертывания, идентичны.

1. Манифестация заболевания:

— в первые годы жизни кровотечения из слизистой полости рта при травмировании игрушками;

— в ползунковом возрасте кровоизлияния в области ягодиц, носовые кровотечения, когда ребенок обучается ходить и часто падает;

— время свертывания крови существенно удлинено;

— время кровотечения близко к норме.

2. Суставной синдром:

— острые гемартрозы — первичные и рецидивирующие;

— хронические геморрагически-деструктивные остеоартрозы;

— чаще всего кровоизлияния в коленные, локтевые и голеностопные суставы;

— менее часто поражаются лучезапястные, плечевые и тазобедренные;

— сравнительно редки кровоизлияния в мелкие суставы кистей и межпозвонковые диски.

3. Другие обширные и напряженные локализации кровоизлияний:

— подкожные;

— межмышечные;

— субфасциальные;

— забрюшинные гематомы;

— профузные желудочно-кишечные кровотечения (спонтанные и спровоцированные медикаментами, вызывающими эрозии слизистой желудка);

— кровоизлияния в головной и спинной мозг (связанные с травмой, на фоне приема анальгетиков, нарушающих функцию тромбоцитов).

4. Кровоизлияния в брюшную полость, сальник, субсерозные геморрагии имитируют различные острые хирургические заболевания.

5. Обширные кровоизлияния в мягкие ткани подчелюстной области, шеи, зева, глотки вызывают стенозирование верхних дыхательных путей и асфиксию.

6. При травмах и операциях характерны очень длительные, неоднократно возобновляющиеся, опасные для жизни кровотечения из мест порезов кожи и слизистых оболочек, лунок удаленных зубов. Рваные раны более опасны, чем линейные разрезы.

Осложнения гемофилии

1. Формирование вторичного ревматоидного синдрома (ВРС):

— регистрируется после 12 лет, заметно увеличивается после 25-30 лет;

— появляется хронический воспалительный процесс мелких суставов кистей и стоп, ранее не пораженных кровоизлияниями;

— появление утренней скованности в суставах, в том числе и пораженных геморрагическим остеоартрозом;

— боль и скованность в суставах постоянны, без четкой связи со свежими гемартрозами;

— боль и скованность в суставах не купируется и не ослабляется трансфузиями антигемофильной плазмы или криопреципитата;

— трансфузионная терапия приводит к усилению болевого синдрома и скованности;

— прогрессирование суставного процесса (в том числе и в межфаланговых суставах) не связано со свежими кровоизлияниями;

— рентгенологически выявляются характерные признаки продуктивного ревматоидного артрита;

— положительная реакция Ваалера—Роузе, значительно ускорено СОЭ.

2. Развитие анемических состояний.

3. Деструктивные процессы в костях и суставах.

4. Формирование псевдоопухолей.

5. Инфицирование гематом и псевдоопухолей.

6. Развитие ингибиторной формы гемофилии: появление в высоких титрах антител к недостающему антигемофильному фактору, что делает неэффективной трансфузионно-заместительную терапию (основной метод лечения).

7. Инфицирование вирусами гепатитов В, С, ВИЧ, герпеса как результат многолетней трансфузионной терапии.

Диагноз вида гемофилии должен быть подтвержден с помощью коррекционных проб

Описано девять вариантов часто встречающегося наследственного геморрагического диатеза — **болезни Виллебранда**, при которой нарушен синтез одноименного фактора и связанного с ним антигена в эндотелии, а также содержание всех компонентов фактора VIII в плазме и тромбоцитах:

I тип (1) — снижение активности факторов Виллебранда и VIII:РАг (антиген, связанный с фактором VIII) в плазме и тромбоцитах; снижение уровня фактора VIII:К (коагуляционная часть фактора VIII) и ристомицин-агрегации тромбоцитов, при удлинении времени капиллярного кровотечения.

I тип (2) — лабораторные параметры идентичны варианту (1) за исключением нормального уровня фактора VIII:РАг в тромбоцитах.

I тип (3) — лабораторные параметры идентичны варианту (1) за исключением нормального уровня фактора VIII:РАг в плазме крови.

2 тип форма А — снижение активности фактора Виллебранда в плазме и тромбоцитах при нормальном или слегка сниженном уровне фактора VIII:РАг в плазме и тромбоцитах; сниженной ристомицин-агрегации тромбоцитов; нормальном или сниженном факторе VIII:РАг, при удлинении времени капиллярного кровотечения.

II тип форма В — лабораторные параметры идентичны форме А за исключением повышения активности фактора Виллебранда в тромбоцитах,

повышения уровня фактора VIII:РАг в тромбоцитах и повышения ристомидин-агрегации тромбоцитов.

II тип форма С — лабораторные параметры идентичны форме А, при исключении обязательно нормального уровня фактора VIII:РАг и отсутствии нормальной триплетной структуры комплексов VIII:ФВ / VIII:РАг.

III тип — нормальная или сниженная активность фактора Виллебранда в плазме, снижение уровня фактора VIII:РАг в плазме и тромбоцитах, нормальная или сниженная ристомидин -агрегация тромбоцитов, при нормальном факторе VIII:РАг.

IV тип — снижение активности: факторов Виллебранда, уровня VIII:РАг и VIII:К в плазме, ристомидин-агрегации тромбоцитов, при нормальном времени капиллярного кровотечения.

Псевдодобролезна Виллебранда — сниженная активность фактора Виллебранда в плазме и повышенная в тромбоцитах; нормальный уровень фактора VIII:РАг в плазме и повышенный в тромбоцитах; повышена ристомидин-агрегация тромбоцитов, нормальный уровень фактора VIII:К, при удлинении времени капиллярного кровотечения.

Клинические особенности болезни Виллебранда

1. Выраженность кровотечения варьирует в больших пределах: от редких носовых кровотечений до тяжелых вариантов с частыми длительными и обильными кровотечениями.

2. Есть соответствие между тяжестью болезни и степенью удлинения времени кровотечения, величинами дефицита комплекса фактора Виллебранда и коагуляционной части фактора Виллебранда (VIII:ФВ, VIII:К).

3. Подкожные кровоизлияния в легких случаях безболезненны и не уплотнены, а при нарастании тяжести болезни все более похожи на гематомы при гемофилии.

4. При тяжелых формах возможны желудочно-кишечные кровотечения.

5. Маточные кровотечения до 15-25 дней, иногда приходится удалять матку.

6. При тяжелой форме возможны кровоизлияния в крупные суставы, но они более редки, чем при гемофилии, и редко ведут к остеоартрозам.

7. Периоды усиления геморрагического синдрома чередуются с почти полным его исчезновением.

8. При сочетании дефицита фактора Виллебранда и телеангиоэктазии (другими дизмезенхимозами) наблюдаются упорнейшие кровотечения одной локализации.

Осложнения болезни Виллебранда

1. Постгеморрагическая анемия.

2. Хронические артропатии наблюдаются редко.

3. Возможно появление ингибиторных форм (антител к фактору VIII или фактору Виллебранда).

Диагностика этой патологии представляет существенные трудности, учитывая многовариантность болезни Виллебранда [2].

1. Аутосомное (чаще аутосомно-доминантное) наследование болезни.
2. Синячковый при легких и смешанный (гематомно-синячковый) при тяжелых формах тип кровоточивости.
3. Значительное удлинение времени капиллярного кровотечения при всех формах болезни в фазе усиления геморрагического синдрома, кроме типа IV.
4. Снижение ристоцетин (ристомин)-агрегации тромбоцитов (при всех типах, кроме II-B и псевдоболезни Виллебранда).
5. Нормальная агрегация тромбоцитов под влиянием бычьего фактора VIII (в отличие от тромбоцитодистрофии Бернара-Сулье).
6. Снижение активности фактора Виллебранда в плазме (при всех типах, кроме III).
7. Снижение уровня антигена, связанного с фактором Виллебранда, в плазме и (или) тромбоцитах.
8. Снижение коагулянтной активности фактора VIII:K, при выраженной изменчивости этого показателя (наиболее характерен для I типа болезни Виллебранда). Этот сдвиг устраняется трансфузиями не только нормальной плазмы или криопреципитата, но и плазмы больных гемофилией A.
9. Частое нарушение адгезивности тромбоцитов к стеклу, особенно в закрытой системе (метод Зальцман) при нормальных показателях агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ, адреналина (норадреналина), арахидоновой кислоты и др. (отличие от многих тромбоцитопатий).

Диагностика болезни Виллебранда облегчается такой особенностью, что чаще встречаются две разновидности этого заболевания: I тип составляет 70% всех больных и ПА тип — 10-12%. Эти формы имеют сходные клинические проявления, но отличается форма ПА (от I типа) снижением фактора Виллебранда в плазме и повышением ристомицин-агрегации тромбоцитов.

Редкой патологией наследственного генеза является дефицит факторов V, VII, XIII, протромбина, высокомолекулярного кининогена, плазменного прекаллекреина, фибриногена. Нечасто отмечается приобретенный изолированный дефицит отдельных факторов свертывания крови: снижение концентрации фактора VII при токсическом поражении печени, снижение фактора X при амилоидозе. Несколько чаще приобретенные нарушения коагуляционного гемостаза связаны с иммунными конфликтами: антитела чаще возникают к фактору VIII и фактору Виллебранда. Кровоточивость возникает при ревматоидном артрите, миеломной болезни, иммунных панцитопениях, выявлении в кровотоке волчаночного антикоагулянта.

Довольно частой причиной кровоточивости является приобретенный дефицит витамина K, возникающий при энтеропатиях, кишечном дисбактериозе (прием антибиотиков, сахарный диабет,

грубые диетические нарушения и пр.), лечении антикоагулянтами типа кумарина, тяжелых поражениях печени (инфекционный гепатит, цирроз, дистрофии печени, холестаза).

При поражениях печени, наряду с уменьшением синтеза факторов свертывания крови, может дебютировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Повышенная кровоточивость, возникающая при ДВС-синдроме, обусловлена поступлением в кровотоки активаторов плазменного и клеточного гемостаза фибринолиза и последующим истощением систем гемостаза.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Под ДВС-синдромом следует понимать возникающий вследствие различных причин феномен, характеризующийся быстрым формированием внутрисосудистых кровяных сгустков, образующихся в микроциркуляторном русле, которые могут иметь различную морфологическую структуру. Он может иметь разнообразные проявления и приводить к угрожающим жизни нарушениям функций органов и тканей.

ДВС-синдром является особой формой патологии гемостаза, когда возможно развитие нарушений микроциркуляции, геморрагии и тромбозов и, как следствие — различной степени полиорганной недостаточности, ацидоза и гипоксии. Ключевым моментом возникновения и прогрессирующего развития ДВС-синдрома считается появление и нарастание содержания тромбина в циркулирующей крови (тромбинемия). В норме в циркулирующей крови тромбина нет. Выраженность ДВС-синдрома определяется факторами, вызывающими интенсивное тромбопластинообразование и, следовательно, переходом протромбина в активный тромбин. Особенности ДВС-синдрома зависят и от активности факторов, противодействующих повсеместному свертыванию крови (антитромбин-III, гепарин и др.), блокирующих действие тромбина и избыточное образование тромбопластина. Препятствует развитию ДВС-синдрома гемодилюционная, повышающая реологические свойства крови, улучшающая микроциркуляцию инфузионная терапия. Образующиеся при ДВС-синдроме гелеобразные сгустки приводят к тромбоцитопении потребления, нарушают реологические свойства крови, микроциркуляцию, способствуют шоковым расстройствам гемодинамики, гипоксии. В свою очередь, нарастающая тромбоцитопения ведет к ухудшению состояния сосудистого эндотелия, осаждающийся фибрин изменяет стенки сосудов — синдром прогрессирует по принципу порочного круга.

ДВС-синдром наблюдается при:

- инфекционных заболеваниях,
- шоке,
- травматических хирургических вмешательствах,
- терминальных состояниях,
- гемолизе,
- лейкозах,
- акушерской патологии,
- злокачественных опухолях,
- деструктивных процессах в органах и тканях,

- иммунной и иммунокомплексной патологии,
- острых аллергических реакциях,
- обильных кровотечениях,
- массивных гемотрансфузиях,
- передозировке веществ с прокоагулянтной и проагрегантной активностью,
- передозировке ингибиторов фибринолиза,
- циррозе печени, острой печеночной недостаточности,
- укусах змей,
- гипоксических состояниях и пр.

Остаются дискуссионными вопросы классификации ДВС-синдрома, что затрудняет его идентификацию и разработку лечебных подходов. Выделяют компенсированный и декомпенсированный ДВС, острый, подострый и хронический ДВС, явный и неявный ДВС, пре-ДВС.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопениями называется группа заболеваний и синдромов, при которых кровоточивость обусловлена снижением количества тромбоцитов. Имеет практическое значение снижение тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$, а кровоточивость может появиться при их количестве менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Угроза серьезных кровотечений появляется при уровне тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Уменьшение количества тромбоцитов может быть обусловлено повышенным потреблением или разрушением либо торможением их образования,

Тромбоцитопении могут быть результатом:

- иммунной реакции, связанной с образованием антитромбоцитарных антител,
- механического повреждения тромбоцитов при спленомегалии, гемангиомах,
- угнетения пролиферации мегакариоцитарного ростка костного мозга (при апластической анемии, лейкозах, гипоплазии кроветворения, лучевой болезни, при терапии цитостатиками, сульфаниламидами, антибиотиками),
- замещение костного мозга опухолевой тканью, соединительной тканью,
- повышенным потреблением тромбоцитов (ДВС-синдром),
- недостатком витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

Чаще других встречаются иммунные формы тромбоцитопении, при которых появляются антитела к фосфолипидам мембраны клеток. Тромбоцитопении могут быть обусловлены приемом лекарственных препаратов: цитостатиками, тиазидовыми диуретиками, эстрогенами, сульфаниламидами, хинидином, некоторыми антибиотиками, психотропными средствами, дигитоксином.

Клинические особенности аутоиммунных тромбоцитопений

1. Начало заболевания чаще острое, реже постепенное.
2. Характеризуется рецидивирующим либо затяжным характером.

3. Идиопатические формы развиваются без явной связи с предшествующими заболеваниями.

4. Симптоматические формы наблюдаются при хроническом лимфолейкозе, миелоидной болезни, хронических гепатитах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите.

5. Геморрагический синдром при тромбоцитопениях характеризуется кожными кровоизлияниями и кровотечениями из слизистых оболочек:

— локализуются чаще на передней поверхности туловища, конечностей, могут иметь вид экхимозов, часто — в местах инъекций;

— петехиальные высыпания возникают чаще на ногах;

— появление геморагии на лице, конъюнктиве и губах может быть предвестником кровоизлияния в мозг;

— кровотечения после экстракции зубов начинаются сразу, продолжаются несколько часов или дней, но после остановки не возобновляются, чем отличаются от рецидивирующих кровотечений при гемофилии;

— кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематурия, кровохарканье — достаточно редкие симптомы;

— практически не наблюдается гемартрозов.

6. Положительные пробы на ломкость капилляров (жгута, щипка и т.д.).

7. Тромбоциты снижены (иногда до полного исчезновения) при нормальном или повышенном содержании факторов свертывания крови:

— геморрагический синдром чаще возникает при снижении числа тромбоцитов до $50 \times 10^9 / л$;

— обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах — увеличение, иногда уменьшение их размеров, отмечается их пойкилоцитоз, уменьшается количество отростчатых форм, появляются малозернистые «голубые» клетки.

8. В костном мозге в период обострения заболевания число мегакариоцитов снижается (иногда до полного исчезновения), часто обнаруживаются молодые, кружные формы, вне обострения число мегакариоцитов нормально или даже повышено.

9. В костном мозге иногда обнаруживается раздражение красного ростка, связанное с кровотечением или повышенным гемолизом.

10. Время кровотечения, как правило, удлинено, а свертываемость крови нормальная.

Диагностика аутоиммунной цитопении основывается на:

— отсутствию признаков болезни в раннем детстве,

— отсутствию морфологических и лабораторных признаков, характерных для наследственных форм тромбоцитопении,

— отсутствию клинических и лабораторных признаков болезни у кровных родственников,

— эффекте кортикостероидной терапии, назначенной в достаточной дозе (нередко с рецидивами в период отмены),

— обнаружении, если это возможно, антитромбоцитарных антител,

— сочетание тромбоцитопении с гемолитической анемией может быть признаком аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры.

На первом этапе дифференциальной диагностики аутоиммунной тромбоцитопении предполагается исключение у больного аплазии кроветворения, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, мегалобластной анемии, метастазов рака. Исследование костного мозга позволяет выявить мегалобластическое кроветворение при соответствующей анемии, метастазы опухоли при раке, и угнетение 2 или 3 ростков при аплазии кроветворения. Кроме того, тромбоцитопения при мегалобластных анемиях умеренная и не приводит к кровоточивости.

На втором этапе предполагается дифференциация нозологических форм в группе наследственных и иммунных тромбоцитопений.

Здесь предполагается оценка семейного анамнеза, исследование морфологических и функциональных свойств тромбоцитов.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Нередко встречается наследственная неполноценность тромбоцитов — тромбоцитопатия, которая также проявляется геморрагическим синдромом. Чаще других встречается **тромбастения (тромбоцитопатия) Гланцмана** — наследственное заболевание, передающееся по рецессивно-аутосомному типу. Отсутствие комплекса гликопротеинов IIb/IIIa в мембране тромбоцитов — причина ее функциональной неполноценности.

Клинические и лабораторные проявления тромбоцитопатии Гланцмана

1. Легкое появление петехий и экхимозов на коже и слизистых.
2. Снижена резистентность микрососудов (положительные пробы с манжеткой, щипка, баночная).
3. Носовые, десневые, маточные кровотечения, иногда очень обильные.
4. Прогностически неблагоприятны кровоизлияния в оболочки и ткань мозга, а также в сетчатку глаза.
5. Тип кровоточивости — синячковый.
6. Характеризуется удлинением времени капиллярного кровотечения и отсутствием или ослаблением ретракции кровяного сгустка.
7. Содержание тромбоцитов в норме, и морфологически они не отличаются от нормальных.
8. Отсутствует агрегация тромбоцитов при воздействии АДФ, адреналина, тромбина и резко ослаблена на коллаген (при сохранении адгезии к коллагену)

9. Ристоцетин-агрегация кровяных пластинок сохранена, но ослаблена при воздействии АДФ устраняется ингибирующее влияние АДФ [помощью АТФ].

10. Содержание в тромбоцитах АТФ, АДФ, серотонина, адреналина, а также факторов 3, всегда нормальное, что отличает это заболевание от болезней недостаточного пула хранения.

Встречается группа тромбоцитопатии, связанных с патологией тромбоксановых рецепторов.

Аномалия Мея-Хеглина — это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризуется нарушением созревания и фрагментации мегакариоцитов, аномалией тромбоцитов, нейтрофилов.

Клиниколабораторные проявления болезни Мея-Хеглина

1. Умеренная тромбоцитопения и гигантского размера тромбоциты.
2. Аномалия гранулоцитов (тельца Деле) — патогномичный наследственный дефект.
3. Доминантное наследование гематологических дефектов.
4. Частое нарушение коллаген-агрегации кровяных пластинок при сохранении нормальных показателей, характеризующих другие виды агрегации и реакцию высвобождения.
5. Геморрагический синдром при аномалии Мея-Хеглина слабо выражен, коррелирует с тромбоцитопенией, а не с дисфункцией кровяных пластинок.
6. Прогноз благоприятный.

При наследственных парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях могут отсутствовать рецепторы тромбина или других индукторов агрегации, нарушается передача сигнала от рецептора к клеточным органеллам. При ряде тромбоцитопатий нарушается реакция высвобождения. Встречаются формы с активацией аденилатциклазы, снижением активности мембранной фосфолипазы, дефицитом или снижением активности циклооксигеназы, тромбоксаносинтетазы, снижением содержания в цитоплазме тромбоцитов ионизированного кальция, фактора активации тромбоцитов. Описаны наследственные тромбоцитопатии, при которых нарушено накопление и выделение АТФ, серотонина, адреналина, фактора 4 тромбоцитов и пр. Эти аномалии нарушают адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, способствуют возникновению геморрагического синдрома.

В основе **макроцитарной тромбоцитодистрофии Бернара-Сулье** лежит патология связывания фактора Виллебранда и других факторов свертывания крови с рецептором Ib тромбоцитов, а также нарушение каналов и микротрубочек тромбоцитов. Это своеобразная аномалия мегакариоцитов и тромбоцитов, которая характеризуется следующими признаками:

- гигантским размером тромбоцитов, достигающим 5—8 мкм,
- отсутствием в цитоплазматической мембране мегакариоцитов и тромбоцитов гликопротеина 1, взаимодействующего с факторами Виллебранда, V, XI и ристоцетином — этот дефект является молекулярным маркером болезни,

— снижением электрического заряда и содержания сиаловых кислот в оболочках тромбоцитов, нарушением адгезии этих клеток к коллагену и стеклу,

— ультраструктурными нарушениями в системе мембранных каналов клеток и микротрубочек, при нормальном содержании на единицу массы клеток всех видов гранул и компонентов (АТФ, АДФ, серотонина и др.), а также нормальном их выделении из тромбоцитов в процессе агрегации [Bernard J, et al 1974],

— несколько укороченной продолжительностью жизни тромбоцитов при нормальной продукции их мегакариоцитами, из-за чего наблюдается умеренная тромбоцитопения.

Клинические особенности синдрома Бернара-Сулье

1. Геморрагический синдром синячкового типа, варьирующий по тяжести от легких до тяжелых форм, и даже фатальных.

2. Характерны множественные кровоизлияния в кожу, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в оболочки и ткань мозга.

3. Менструальные кровотечения, особенно в ювенильном возрасте, могут явиться причиной экстирпации матки по жизненным показаниям.

4. При легких формах геморрагические явления могут быть моносимптомными, то есть одной локализации

5. Отсутствие корреляции между выраженностью геморрагического синдрома с количеством тромбоцитов.

6. Выявляется прямая зависимость тяжести кровоизлияний от процентного содержания аномальных (гигантских) форм кровяных пластинок: чем этот процент больше, тем потенциально опаснее геморрагический диатез.

Диагностика аномалии Бернара—Сулье:

— наличие в крови мегатромбоцитов,

— резкое снижение адгезивности тромбоцитов к стеклу и коллагену, при нормальных показателях агрегации индуцированных АДФ, адреналином, коллагеном, тромбином, нормальной реакции высвобождения тромбоцитарных факторов,

— отсутствие или резкое ослабление ристомицин-агрегации кровяных пластинок, не устраняющихся добавлением нормальной безтромбоцитной плазмы или концентратов фактора VIII,

— резкое нарушение агрегации тромбоцитов под влиянием бычьего фактора VIII.

Дифференциальную диагностику аномалии Бернара-Сулье проводят прежде всего с болезнью Виллебранда, имеющей сходную дисфункцию тромбоцитов, и с аномалией Мея—Хеглина, характеризующейся гигантскими размерами тромбоцитов.

1. При аномалии Бернара — Сулье дефектны сами тромбоциты, которые не взаимодействуют с имеющимся фактором Виллебранда (и другими

факторами), так как лишены рецепторов для фиксации этих веществ, и эта болезнь хорошо маркирована крупными формами эритроцитов.

2. При болезни Виллебранда размеры, масса и ультраструктура кровяных пластинок остаются нормальными, а нарушение начального этапа свертывания крови обусловлено снижением активности фактора VIII, что сближает эту болезнь с гемофилией, а при аномалии Бернара—Сулье — нарушением фиксации на тромбоцитах и замедлением активации факторов VIII, V, XI.

3. Под влиянием бычьего фактора VIII происходит нормальная агрегация тромбоцитов при болезни Виллебранда, и агрегация не регистрируется или резко ослаблена при аномалии Бернара—Сулье, так как на тромбоцитах отсутствуют рецепторы, фиксирующие фактор Виллебранда.

4. Аномалия Мея—Хеглина имеет лишь одну общую с синдромом Бернара—Сулье характеристику — это гигантский размер тромбоцитов, а по остальным параметрам они отличаются друг от друга (сохранена нормальная агрегация с ристоцетином, коллагеном, нормальный уровень факторов VIII и Виллебранда, характерная аномалия нейтрофилов).

При дефиците фосфолипидов, входящих в тромбоцитарный фактор 3, нарушается доступность фактора, иногда его дефицит, что также может служить причиной наследственного геморрагического синдрома. Тромбоцитопатии могут сочетаться с врожденными аномалиями соединительной ткани, нарушением иммунитета (гиперэластоз кожи, гипермобильность суставов при синдроме Элерса—Данлоса; врожденные грыжи, пролабирование клапанов, синдром Марфана, аномалии скелета, ТАР-синдром и др.) Это позволило З.С. Баркагану [2] выделить особую группу геморрагических диатезов — гематомезенхимальные дисплазии. Нарушено накопление серотонина в тромбоцитах при синдроме Дауна, изменяется функция этих клеток и при цианотических пороках сердца, гликогенозах. Снижение количества мегакариоцитов и тромбоцитов, изменение их качества наблюдается при синдроме Вискотта—Олдрича [14].

При ряде миелопролиферативных заболеваний, парапротеинемиях, В₁₂-дефицитной анемии, поражениях печени, уремии наблюдаются приобретенные тромбоцитопатии. Причины возникающей патологии в появлении ДВС-синдрома (при миелопролиферативных заболеваниях), обволакивании парапротеинами (при миеломной болезни и макроглцбулинемии Вальденстрема), снижении агрегационной способности (при уремии, поражениях печени, ДВС-синдроме, дефиците витамина С).

Значительное место в приобретенной патологии тромбоцитов занимают лекарственные препараты. Снижение агрегационной способности тромбоцитов происходит при приеме нестероидных противовоспалительных средств типа аспирина в связи с возникающей блокадой циклооксигеназы тромбоцитов. Тормозят агрегацию тромбоцитов нейролептические средства (аминазин, дроперидол и др.), сосудорасширяющие (дипиридамол, трентал и др.), антагонисты кальция, адреноблокаторы, реополиглюкин.

Тромбоцитопатию и тромбоцитопению вызывают цитостатические препараты (винбластин, винкристин), радиационная травма.

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю-Ослера) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Кровоточивость связана как с малой резистентностью и легкой ранимостью сосудистой стенки в местах ангиоэктазии, так и со слабой стимуляцией в этих участках агрегации тромбоцитов и свертывания крови (хотя в целом показатели гемостаза не меняются). В классическом описании разграничивается три типа телеангиоэктазий: ранний в виде пятнышек неправильной формы, промежуточный в виде сосудистых паучков, и поздний (узловатый) тип в виде ярко-красных круглых или овальных узелков диаметром 5—7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки.

Клинические особенности заболевания

1. Телеангиоэктазии раньше появляются на губах, крыльях носа, щеках, над бровями, на внутренней поверхности щек, языке, деснах, слизистой оболочке носа.

2. Заболевание чаще манифестирует носовыми кровотечениями, которые имеют тенденцию к рецидивированию. Иногда больные погибают от носовых кровотечений.

3. Достаточно упорные, а иногда смертельные кровотечения наблюдаются из телеангиоэктазии дахательной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта.

4. Геморрагический синдром при болезни Рандю—Ослера иногда усугубляется сопутствующим дефицитом фактора Виллебранда, а также развивающимся с течением лет (вероятно, по причине разрывов телеангиоэктазии сосудов печени) циррозом печени.

5. Легочные кровотечения чаще всего обусловлены артериовенозными аневризмами в легких и часто трактуются как туберкулез, рак легкого, врожденный порок сердца, эритремия (по причине цианотично-красного цвета лица, полиглобулии, одышки).

6. Интегральные тесты коагулограммы в норме, необходимо определение фактора Виллебранда и качества тромбоцитов для исключения сочетанной патологии.

7. Возможны реактивные изменения, обусловленные кровопотерей: гипертром-боцитоз, гиперкоагуляция.

Осложнения болезни Рандю—Ослера:

- постгеморрагическая железодефицитная анемия,
- вторичная полиглобулия,
- легочно-сердечная недостаточность,
- патология печени: формирование цирроза печени с гепатолиенальным синдромом,
- гематурия с почечной коликой.

Диагностика основана на характерных клинических и лабораторных признаках, указанных выше.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с опухолями легких и желудочно-кишечного тракта, туберкулезом легких, учитывая соответствующие локализации кровотечений, вирусные поражения печени при гепатомегалиях.

Системные васкулиты (пурпуры), осложняющиеся геморрагическим синдромом

Васкулиты представляют альтеративное воспаление сосудистой стенки, спровоцированное вирусами, вакцинами, лекарственными препаратами, иммунными комплексами, аутоантителами различной направленности и генетическими факторами (система НБА). При системных заболеваниях соединительной ткани геморрагический компонент появляется лишь при вовлечении в процесс сосудов мелкого калибра.

Врач должен заподозрить системный васкулит при наличии двух типов клинической картины:

- необъяснимая ишемия, например, синдром перемежающейся хромоты, стенокардии, нарушения мозгового кровообращения, ишемии брыжейки или кожи, при отсутствии признаков атеросклероза, особенно в молодом возрасте,
- полиорганная или полисистемная патология, особенно при наличии других, характерных для васкулита клинических признаков.

Группу васкулитов, проявляющихся геморрагическим синдромом, обозначают как системные сосудистые пурпуры (ССП), и характеризуются они поражением мелких сосудов. Международная согласительная конференция по номенклатуре системных васкулитов в Chapel Hill (США, 1993) рекомендует выделять следующие виды СПП.

1. При инфекционном васкулите (например, вызванном нейссериями).
2. При иммунокомплексных васкулитах (при пурпуре Шенлейна—Геноха, крио-глобулинемической пурпуре, сывороточной болезни).
3. При системных васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (микроскопический полиангиит, гранулет матоз Вегенера и синдром Черга—Стaussa).
4. При аллергическом васкулите (например, медикаментозно индуцированном).
5. При васкулитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь и синдром Щегрена).
6. При паранеопластическом васкулите.

Наиболее четкое определение получили пурпура Шенлейн—Геноха (ПШГ) и криоглобулинемическая пурпура (КГП).

ПШГ — васкулит, поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы) с отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из IgA, и клинически проявляющийся кожной пурпурой,

поражением кишечника и почечных клубочков в сочетании с развитием артралгий и артритов. Роль иммуноглобулинов (IgA) в генезе заболевания не ясна: проовофпалительную роль они играют либо это компенсаторный процесс (противовоспалительный), возникающий вторично в ответ на уже развившуюся воспалительную реакцию. Описаны варианты ПШГ без повышения иммуноглобулинов, иммунных комплексов в плазме.

Клинические формы пурпуры Шенлейна-Геноха.

1. Кожная и кожно-суставная:

- простая,
- некротическая.

2. Абдоминальная и абдоминально-кожная.

3. Почечная и кожно-почечная (в том числе с нефротическим синдромом).

4. С поражением других органов.

5. Смешанные формы. Варианты течения ПШГ:

- молниеносное,
- острое,
- затяжное,
- рецидивирующее,
- хроническое,
- персистирующее,
- с обострениями (частыми, редкими).

Степени активности ПШГ:

- малая,
- умеренная,
- высокая,
- очень высокая.

Осложнения ПШГ,

- кишечная непроходимость, перфорация, ипритонит, панкреатит,
- ДВС-синдром с тромбоцитопенией, снижением уровня антитромбина-III, про-теина С и компонентов системы фибринолиза; повышение ПДФ,
- постгеморрагическая анемия,
- тромбозы и инфаркты в органах, в том числе церебральные расстройства,
- невриты.

КГП — криоглобулинемическая пурпура — васкулит, поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы) с отложением в стенках иммунных депозитов, состоящих из крио-глобулинов, и клинически проявляющийся чаще всего поражением кожи (в виде пурпуры) и почечных клубочков. Классификационное положение КГП требует дополнительного уточнения, ибо ранее он отождествлялся с ПШГ и именовался, как «геморрагический васкулит с криоглобулинемией». Клинические проявления КГП и ПШГ сходны: поражаются кожа, суставы, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт. Для КГП более характерны, в отличие от ПШГ, первичный

полиморфизм кожных высыпаний (наличие холодовой крапивницы со стойкими малозудящими уртикарными элементами), вазоспастические проявления (синдром Рейно, акроцианоз, ливедо, некрозы кожи), значительно более высокая, чем при ПШГ, частота поражения периферической нервной системы. Морфологически для КГП характерен мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит и фиксация в тканях *IgM* и *IgG*, а при ПШГ мезангиопролиферативный гломерулонефрит и в тканях преимущественно фиксируются *IgA*. Необходимо отметить, что криоглобулины — преципитаты иммунных комплексов, образующиеся при охлаждении сыворотки крови ниже 36 градусов — могут быть и простой лабораторной «находкой», не имеющей самостоятельного патологического значения. Известно, что до 80% случаев криоглобулинемии при инфицировании вирусом гепатита С протекает совершенно бессимптомно. Отношения вируса гепатита С и криоглобулинов нуждаются в дальнейшем изучении. В целом, необходимо отметить, что нозологическая структура системных сосудистых пурпур достаточно «аморфна» и требует дальнейшей разработки.

Природно-очаговые геморрагические вирусные лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) Описана уральская, дальневосточная, омская, ярославская, закарпатская и др. лихорадки со специфическими микроваскулитами. Возбудителей геморрагических лихорадок относят к вазотропным вирусам ввиду их особого тропизма к эндотелию капилляров и мелких кровеносных сосудов. Люди вовлекаются в кругооборот вирусов случайно, поэтому заболеваемость носит спорадический характер. Хранители и источники инфекции — мышевидные грызуны и клещи — гамазовыры при лихорадке с почечным синдромом и иксодовые — при других геморрагических лихорадках. Заражение происходит при контакте с грызунами или предметами, загрязненными их выделениями, либо через укусы клещей. Для заболеваемости характерен летне-осенний период. Клинические особенности ГЛПС:

- инкубационный период 11—23 дня;
- начало внезапное, продрома редко;
- температура тела до 39—40 градусов с ознобами, держится в среднем 5—7 дней;
- нормализация температуры к 10—12-му дню;
- в начале болезни головная боль, бессонница, боли в теле, иногда возбуждение;
- в последующем — вялость, апатичность, бред;
- развитие кожных, почечных, желудочно-кишечных кровотечений и пр.;
- абдоминальный синдром;
- развитие кожных, почечных, желудочно-кишечных кровотечений и пр.;
- абдоминальный синдром;

— интерстициальный гломерулонефрит с острой почечной недостаточностью, олигурией или анурией, альбуминурией, гематурией, лейкоцитурией;

— в фазе выздоровления олигурия сменяется полиурией;

— в начальном периоде лейкопения (либо нормоцитоз), относительный лимфоцитоз, умеренная тромбоцитопения;

— с 3-5-го дня болезни — нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным левым сдвигом, ускорение СОЭ.

Осложнениями ГЛПС может быть острая почечная недостаточность (уремическая кома), спонтанный разрыв коркового вещества почки, сопровождающийся болями в животе и коллапсом (на 2-й, 3-й неделе заболевания).

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) чаще-встречается у детей раннего возраста (2-3 лет). Отмечается связь развития синдрома с возбудителями, продуцирующими токсичный для эндотелия веротоксин (кишечная палочка, шигелла и др.), но замечена связь и с многими другими инфекциями (вирусными, сальмонеллезом, стрептококком). Важная роль иммунных нарушений не оспаривается при этом синдроме. Описано формирование близкого к ГУС синдрома при системной красной волчанке, склеродермии, злокачественной гипертензии, после ионизирующего облучения, приеме иммуносупрессивных лекарств.

Клинические проявления заболевания.

1. Инфекционный синдром:

— интоксикация, лихорадка, понос, часто с кровью.

2. Острая приобретенная гемолитическая анемия:

— выраженный гемолиз с анемизацией,

— ретикулоцитоз,

— развитие ДВС-синдрома на фоне гемолиза и коагулопатии потребления.

3. Геморрагический диатез с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления:

— утилизация тромбоцитов в микротромбы, развитие тромбоцитопении.

— повреждение тромбоцитов эндотоксином, нейрамидазой, развитие тромбоцитопатии — снижение их агрегационной способности,

4. Кровотечения из слизистых оболочек, кожные гематомы, петехии. Острая почечная недостаточность:

— анурия,

— азотемия.

5. Поражение печени (нарушение микроциркуляции) с формированием гепато-ренального синдрома.

6. Неврологическая симптоматика:

— нарушение мозговой микроциркуляции с развитием мозговых знаков, стробизма,

— формирование сопорозного состояния.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП — болезнь Мошковиц) характеризуется возрастанием агрегационной активности тромбоцитов, формированием множественного микротромбообразования, и последующей диссеминированной закупоркой мелких артерий и артериол пластиночными тромбами. Изменение функциональных свойств тромбоцитов связано с появлением в крови в высоких концентрациях мощного активатора агрегации белковой природы. В норме этот белок нейтрализуется другим протеином — ингибитором Бернса-Лайна. Изменение соотношения указанных белков ведет к активации формирования тромбоцитарных тромбов. В дальнейшем происходит их трансформация и гиалиновые тромбы, состоящие из компонентов цитоплазмы и гранул тромбоцитов, бета-С-глобулина. В отличие от других ССП процесс при ТТП отличается отсутствием выраженной воспалительной реакции. Известно, что плазма больных ТТП ингибирует простаглицлиновую активность эндотелия

Внутрисосудное свертывание крови не участвует в запуске болезни и у большинства больных ТТП слабо выражено. Гемолитический процесс при этом заболевании обусловлен повреждением эритроцитов в локусах образования тромбов. Развивается анемия, повышается в плазме свободный гемоглобин и неконъюгированный билирубин, что является причиной неинтенсивной желтухи, ретикулоцитоза. Тромбоцитопения является следствием интенсивной убыли кровяных пластинок в тромбы. Заболевание может быть спровоцировано вирусными или бактериальными инфекциями.

Клинические и лабораторные особенности ТТЛ.

1. Астенический синдром:
 - слабость, быстрая утомляемость,
 - головная боль.
2. Диспепсический синдром:
 - потеря аппетита,
 - тошнота иногда рвота,
 - боли в животе, иногда в грудной клетке,
3. Лихорадка неправильного типа.
4. Геморрагический синдром:
 - петехии; кожные гематомы,
 - носовые и желудочно-кишечные кровотечения,
 - кровоточивость десен, кровохарканье,
 - кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза,
 - тромбоцитопения разной степени выраженности.
5. Острая неиммунная гемолитическая анемия.
6. Почечный синдром:
 - начальная олигурия с гемоглобинурией или без нее,
 - протеинурия, эритроциты, цилиндры в моче.
7. Синдром неврологических нарушений:
 - дезориентация, атаксия, заторможенная речь,
 - тремор, Гемипарезы, гемиплегии,

- диплопия, нечеткость, затуманенность зрения,
- судороги, летаргия,
- острые нарушения психики, коматозное состояние.

8. Абдоминальный синдром:

- боль в животе иногда по типу «острого» живота,
- мелена,
- гепатоспленомегалия.

9. Гипотония, возможно, как проявление надпочечниковой недостаточности.

10. Ишемизация других органов.

11. Резко повышенное потребление тромбоцитов и укорочение их жизни,

12. Потребление фибриногена остается нормальным.

13. Отсутствие антиэритроцитарных, антитромбоцитарных антител, LE-клеток, фено-мена розеткообразования, антинуклеарных антител.

14. В биоптатах выявляют типичнее тромбоцитарно-гиалиновые тромбы в мелких сосудах.

15. Отсутствие признаков воспаления в стенках тромбированных сосудов и в пери-васкулярном пространстве.

16. Бестромбоцитарная плазма больного вызывает агрегацию отмытых тромбоцитов здорового человека.

17. Бестромбоцитарная плазма здорового человека при добавлении к плазме больного блокирует агрегацию эритроцитов, и это явление используется в терапии заболевания.

Активность фибринолитической системы оценивается по Хагеман-зависимому фибринолизу, который свидетельствует о возможности активации плазминогена от контактной фазы (XII, XI) через калликреин-кининовый мост

Местный фибринолиз — это выраженное локальное (только в зоне повреждения, в ране) повышение фибринолитической активности при нормальных параметрах коагулограммы циркулирующей крови. Причиной данного синдрома является выделение из оперируемых тканей большого объема активатора плазминогена (тканевой фибринолизокиназы), который не попадает в общую циркуляцию. Выявляются нормальные параметры коагулограммы циркулирующей крови и глубокие их нарушения в крови операционной раны (фибринолитическая активность раневой крови резко увеличена). Кровь в зоне повреждения не свертывается или свертывается медленно, а сгустки крови мелкие и быстро лизируются.

Первичный генерализованный фибринолиз возникает, если из поврежденных тканей в общую циркуляцию проникает избыточное количество фибринолизокиназы. Вследствие генерализованного повышения фибринолитической активности крови происходит быстрый лизис образовавшихся и образующихся сгустков в поврежденных сосудах и проявляется местным и общим геморрагическим синдромом. Кровоточивость усиливается образованием большого количества продуктов деградации

фибриногена (вторичных антикоагулянтов) и увеличивающимся дефицитом плазменных прокоагулянтов. Клинически первичный генерализованный фибринолиз проявляется высокой кровоточивостью оперируемых тканей, а также наличием кровоподтеков, характерных для тяжелых геморрагических диатезов. Идентификация состояния возможна по значительному увеличению фибринолитической активности крови, быстрому лизису сгустка крови в пробирке, удлинению времени свертывания крови, повышению содержания продуктов деградации фибриногена, отрицательным паракоагуляционным тестам (этаноловому, протаминсульфатному, бетанафтоловому). Отмечается умеренное снижение фибриногена и тромбоцитов. Первичный генерализованный фибринолиз возникает на фоне истощения плазменных прокоагулянтов (латентный дефицит факторов свертывания, обширное повреждение тканей и пр.), при высокоинтенсивном воздействии плазмина (фибринолизина) на фибриноген и фибрин.

Гемодилузионная коагулопатия — это местный, а в тяжелых случаях генерализованный геморрагический диатез, возникающий при массивной кровопотере (два и более литра) и последующим замещением ее эритро массой и синтетическими плазмозаменителями (реополиглюином, полиглюкином и др.), то есть средами, не содержащими прокоагулянтов. Однако приписи геморрагического синдрома является не только дефицит свертывающего звена гемостаза, но и специфическое воздействие синтетических плазмозаменителей на систему свертывания крови. Геморрагический синдром менее ярок, если вместо синтетических плазмозаменителей используются белковые препараты, отрыв также не имеют в своем составе плазменных прокоагулянтов и тромбоцитов. Идентификация возможна по увеличивающемуся времени свертывания крови (иногда до полного несвертывания), рыхлому, легко распадающемуся сгустку крови в пробирке, тромбоцитопении, снижению фибриногена, отрицательным паракоагуляционным тестам.

Гипергепаринемия — геморрагический синдром, возникающий при передозировке гепарина, переливании гепаринизированной крови и проявляющийся генерализованной (реже местной) кровоточивостью. Идентификация состояния по факту введения больших доз гепарина в ближайшие 4 часа перед кровотечением, увеличению времени свертывания крови (до полного ее несвертывания), увеличению протромбинового и тромбинового времени, при нормальном содержании тромбоцитов и параметров фибринолиза, отрицательных паракоагуляционных тестах.

Неврритическая соматоформная кровоточивость до сих пор является большой загадкой. Эти формы кровоточивости чаще возникают у людей, перенесших психический стресс, при истерии, часто сопровождается дисфункцией внутренних органов, дизэнцефальными нарушениями, «беспричинными» головными болями. Подобные кровотечения известны с давних времен, когда люди в религиозном экстазе плакали кровавыми слезами, выделяли кровь из неповрежденных участков кожи, сосков молоч-

ных желез, из-под ногтей. При исследовании кровоточащих участков обычно не удается обнаружить каких-либо сосудистых знаков или дефектов покровов. Вторая особенность этих кровотечений состоит в том, что часто кровь - выбрызгивается, как из пульверизатора, на расстояние от 0,5 до 2-3 см и более. По данным З.С. Баркагана и соавторов, своеобразный геморрагический (невритический, психогенный) синдром имеет связь с церебральной патологией. Необходимо невритическую кровоточивость отличать от имитационной кровоточивости (синдрома Мюнхгаузена). При последней больные, страдающие психическими расстройствами, истерией, сами провоцируют у себя геморрагические проявления — нащипывают синяки, травмируют слизистые оболочки, тайно принимают препараты, вызывающие нарушения гемостаза и кровоточивость. Вероятно, имеется малоизученная психоэмоциональная регуляция сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, нарушение которой вызывает подобный невритический геморрагический синдром.

Пурпура вследствие жестокого обращения обусловлена не самотравматизацией, а жестоким обращением окружающих — избиением, щипками, наносимыми как пальцами, так, какими-либо инструментами или зубами (клещи, плоскогубцы, укусы и пр.). Диагностика подробных состояний затрудняется из-за страха или стыда потерпевших. Люди могут опасаться более жестокой расправы и скрывают причины ссадин и синяков либо дают им ложное объяснение. Травматизация детей и взрослых может быть связана с алкоголизмом или психическими нарушениями.

Алгоритм ориентировочные действия при обследовании больного с ГД, состояние которого не требует неотложных терапевтических мероприятий.

Геморагик диатезлар:

Таснифи, Этиопатогенизи, клиникаси, диагностикаси, даволаш.

Геморагик диатезлар- кон кетиш билан боглик холат булиб, геморагик симптом асосида етадиган бир неча кассаликлар гурихидир.

Геморагиялар гемостаз тизими бузилишида келиб чикади

Гемостаз-бу биологик тизим булиб, бир томондан кон суюк холатини саклаб туради, иккинчи тамодан кон девори бутунлигини ва тез тромб хосил булишдан саклаб туриш билан, кон кетишни тухтатиб туради.

Гемостаз компонент тизими: 1.кон ившининг плазма факторлари

2. кон ившининг хужайра факторлари: тромбоцитлар гемостатик жараёнларининг барча фазаларида иштирок этади, шунингдек эритроцитар, лейкоцитар факторлар.

3. томирли компонент: томир девори зараланиши фаол тромбопластик, субстанция ажралишига олиб келади.

Таснифи:

1) коагулопатиялар а) гемофилия А,В,С:

б) гипоконвертинемия –V, III, X, XIII омиллар етишмаслиги

2)мегакариоцитар- тромбоцитар тизими бузилиши.

а) тромбоцитопениялар

б) тромбоцитопатилар

3)Томир тизими бузилиши: а) геморогик воскулит.

Б)Ранди Ослер касаллиги.

Гемофилия А,В,С.

Гемофилия- тугма когулопатия булиб, V111(гемофилияА), 1X(гемофилияВ, кристмос касаллиги), X1(гемофилия С) омиллар етишмаеди.

Этиопатогенизи: Гемофилия А 80% ни ташкил этади. Гемофилия В 19%,

Гемофилия С-1%ни ташкил этади.

Гемофилия А ваВ X –хромосомага бириккан холда рецидив берилади.

Асосан эркаклар касал булади, аёллар ген ташувчи булиб, улардан тугилган угил боллалар гемофилия билан касалланиши мумкин.

Гемофилия С аутосом рессисив йул билан утади, шунинг учун хам икала жинс хам бир хил касал булиши мумкин.

Кон кетиш факторлар дефицити билан боғлиқ. Нормада у 50-100% ни ташкил этади.

Латент шакли: 20-50% камаеса ката травмаларда кон кетишга мойиллик.

Яккол кечадиган шакли: фактор 5-20% булса травмаларда огир кон кетиш кузатилади.

Огир шаклида: фактор 1-5% ни ташкил этса спонтал кон кетиш билан кечади.

Урта огир шаклида : фактор тулик етишмайди.

Клиникаси:

1)Бола тугилишининг биринчи ойларида кон кетиш кузатилади.

2)Кон кетиш травмалар фонида : кесганда ва бошкаларда кузатилади.

Диагностикаси:

1) Коагулограммалар: а) кон ивиш вақтини камаеши. Б) фаол порциал тромбопластин вақти ошиши. В) яаутокагуляция , коагуляцион фаолликнинг пасаеши.г) ПТИ , тромбин ва КТИ камаяди

2)У111, 1X, X1 омиллар активлиги ва даражаси пасаеши.

3) иммунологик тест- ингибитрлар ёрдамида факторларни текшириш.

Даволаш: Я М П (С З П)- V111, 1X, X1, омиллар саклаеди.

2)Криоприципитат (1 порциасида 100 бирликда).

4) антигемо

5) фил плазма (V111, 1X факторлар концентрати)

Махаллие терапия: 1) огрикни камаетириш- чок, муз, куйш , кутарилган холатЗ.

4)паразитар гемартрозларда- иммоблизация, муз куеш.

Идиопатик Тромбоцитопения:

И Т П – Тромбоцитлар сони 150 х 10 х 9/л дан камаеши билан кечадиган касаллик.

- Этиологияси: 1) Тромбоцитлар хосил булишида талокнинг тасири- суяк кумиги пунктатида булинмаедиган мегокариоцитлар топилади.
- 2) талокда тромбоцитлар тезкор парчаланиши- тромбоцитлар умри бир неча соатдан 7-10 кунгача давом этади.
- 3) Наслие тромбоцитопенияларда мембрана структураси дефекти – уларда энергитик жараёнлар бузилиши тез парчаланишигача олиб келади
- 4) ортирилган ИТП да талокда антиромбоцитар антителалар- Lg G хосил булади.

Касаллик кечиши : уткир, суринкали, рецидивланувчи.

Вирус инфекция ёки дори моддалари (сулфаниламидлар, бутадиион, хинин) тромбоцит билан боғланган гаптин булади. Хосил булган антитела комплекси тромбоцитлар парчаланишига ва кон кетишга сабаб булади.

И П Т клиникаси: клиник белгилар тромбоцитлар $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам булганда кузатилади.

Тромбоцитлар сони $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кам булса хаёт учун хафли кон кетишлар кузатилади.

А) нуктали тери ости кон куюлишлар- петихиялар, экхимозлар носмитрик жоелашади.

Б) шиллик пардалардан кон кетиш: бурундан, милклардан, бачадондан.

В) Гематурия, г) кон тупириш. Д) махаллий инекциялардан кон кетиш

Е) тиш узганда узок кон кетиш

Ж) постгеморагик анимиялар.

И Т П диагностикаси:

1) У К Т – эритроцит ва Нв камаеши

2) Тромбоцитлар 100 дан кам.

3) Аутоиммун жараёнларда С О Э ошиши.

4) Тромбоцитлар улчами катталашиси.

5) Коагулограммада Дьюке ва Айве, буча кон кетиши ошиши, ретракция пасаеши, кон ивиш вакти ва коалин – кефалин тести нормада.

6) Миелограммада мегокариоцитлар сони ошиши.

7) Диксон синамаси: антиромбоцитар антителалар топилиши..

Даволаш: 1) Глюкокортикостироидлар $40-60$ мг/ сутка. Схема буча ($1-2$ мг/кг).

2) Глюкокортикостироидлар натижа бермаганда имунодеприсантлар- метипред, винкристи, азотиоприн, циклофасфан.

3) Сплинэктомия. Курсатмаси: анимиялар, консерватив даво ёрдам бермаса.

Тромбоцитопатиялар-Тромбоцитларда сифат ва функционал узгаришлар- адгезия ва агрегация бузилиши натижасида гемостаз бузилиши кузатилади. Тромбоцитлар микдори нормада булади.

Гемаррагик диатезлар орасида 36% тромбоцитопатиялар ташкил этади.

Клиникаси: 1) Тери ости догсимон петихияли кон куюлишлар, носмитрик гематомалар.

2) Бурундан, милкдан, бачадондан кон кетиш.

3) О И Т дан кон кетиш.

4) Гематурия.

- 5) Кон туфлаш.
- 6) Инекция сохасига кон куелиш.
- 7) тиш узгандан сунг узок вакт кон кетиш.
- 8) Постгеморагик анимия.

Диагностикаси: Умумие кон тахлили.

- 1) Эритроцит ва Нв миктори камаеши.
- 2) Тромбоцитлар нормада.
- 3) Тромбоцитлар морфологиясида гронуломерлар ва усимталар йук.

Коагулограмма:тромбоцитлар адгезив, агригация функцияси камаеши.

Дьюке ва Айве буйича кон кетиш ошиши, ретракция пасаеши.

Миелограмма: Мегакариоцитлар миктори ошган.

Давоси: 1) диета : С, Р, А, витаминлар, ерёнгок истемол килиш.

- 2)Аминокапрон кислота 6-12 г/сут.
- 3)Дицинон, викасол.
- 4) ПАМБА, траниксам кислота.
- 5) АТФ . магний сульфат.
- 6) Рибоксин, инозин-Ф.
- 7) Андроксон, андроксил.
- 8) Тромбоцитар масса.
- 9) махаллие кон кетишни тухтатиш.

Геморрагик васкулит:(Шенлейн- Геноха касаллиги)- ички аъзолар ва тери томирлари зарарланиши билан кечадиган микротромбоваскулит.

Этиологияси: 1) Вирус ёки бактерил инфекция..

- 2)эмлашлар.
- 3) медицинаментр инвазиялар.
- 4) совук.

Патогенез: Геморрагик воскулитлар- имунокомплекс касаллик булиб, паст молекулали имун комплекс зарарловчи таъсири кузатилади. Бунда антиген устунлик килади. ИК ва ундан фаоллашган компонент фибриноид некрозли микротромбовоскулитлар, периваскуляр шиш, микроцеркуляр блокадасини хосил килади.

Клиник кечиши: 1) тери ёки оддие шакли .2) бугим шакли. 3) абдоминал шакли. 4) буерак шакли.5) яширин шакли.

Клиникаси - Тери шакли- терида купрок пастки сохаларида думбада, оёклар ёзувчи юзаларида маеда нуктали, куюлувчи васкулит-пурпурали тошмалар. Улар мономорфологик яллигланиш асосида булиб 4-5 кун ушланади, узидан кейин пегментация колдиради.

Бугим шакли:- а)бугумлар зарарланиш жойи- синовиал парда.

Б) бугимда функция бузилиши, шиш, огрик.

Абдоминал шакли:- Меъда ичак туткичларига кон куелиш, коринда кучли огрик, уткир корин белгиси булиши, тана харорати кутарилиши, кусиш, ахлатда кон топилиши.

Буйрак шакли:- Уткир ва сурункали нефрит куринишида , баъзан чузилувчан булиб СБЕ га утади, артерил гипертонаия, нефритик синдиром кузатилади.

Яшин тезлигида:- (церебрал) шакли бош мия пардалари ёки хаётий мухим сохаларга кон куйилишлар ривожланади.

Ташхиси:Клиник: мономорф, симитрик, балантда йуколмаедиган тошиалар.

Гипирфибриногинимия, ИК ошиши, криоглобулинлар, гаммаглобулинлар ошиши.

Аутокоагуляцион тест мусбат.

Коагулограммада кон ивиш вакти, протромбин ва тромбин вакти ошиши.

Даволаш:Гепарин – 30000-40000 ЕД/сут т/и ёки т/остига, кон ивишини назоратида.

Гепариноидлар:- суюдиксин, ломапарин.

Этапли плазмафариз.

Реополиглюкин.

Микроцеркуляцияни яхшилаш: тринтал, пентоксицилин.

Томирлар деворини мустахкамлаш- аскорбин кислота, рутин.

Тема № 3: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ

Во многих случаях ГМ сопровождается содружественным увеличением селезенки — сплеспленомегалией (СМ), что формирует синдром гепатоспленомегалии (ГСМ), или гепатолиенальный синдром (ГЛС), впервые выделенный М.П. Кон-чаловским (1928). Это связано с двумя обстоятельствами:

1. ретикулогистиоцитарный аппарат, объединяющий печень и селезенку, создает единую систему;
2. кроме того, эти органы тесно связаны с системой воротной вены, имеют общую иннервацию и общие пути лимфооттока.

Основная роль в развитии ГЛС принадлежит болезням печени (более 90 % случаев). Дифференциально-диагностическая ценность ГЛС в целом выше, чем ГМ, но он встречается реже. Число основных нозологических форм, при которых ГМ является ведущим клинико-патогенетическим синдромом, превышает 50. Некоторые заболевания проявляются изолированной СМ.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ГСМ

Печень (в норме масса печени составляет 1.100—1800 г) представляет собой центральный Орган химического гомеостаза организма. К основным функциям печени относятся: обмен белков, углеводов, липидов, ферментов, витаминов, порфиринов, пигментный, водный и минеральный обмен, секреция желчи и детоксицирующая функция.

ГМ может быть обусловлена:

- дистрофией гепатоцитов (болезни накопления);
- лимфомакрофагальной инфильтрацией (острые и хронические гепатиты);
- развитием регенераторных узлов и фиброза (циррозы);
- застоем крови (сердечная недостаточность, констриктивный перикардит, эндофлебит печеночных вен);
- внутрипеченочным (первичный билиарный цирроз печени — ПБЦ) и внепеченочным холестаазом;
- очаговым поражением органа (опухоли, кисты, абсцессы) и др.

Селезенка (в норме масса органа составляет 100-150 г) выполняет следующие основные функции:

- участвует в развитии иммунного ответа на чужеродные антигены и их удаление из кровотока;
- Г секвестрация и удаление нормальных и аномальных клеток крови;
- сосудистая сеть селезенки играет роль в регуляции портального кровотока;
- у взрослых основной плацдарм кроветворения: находится в костном мозге, однако при определенных заболеваниях селезенка становится главным очагом экстрамедуллярного кроветворения.

Механизмы СМ могут быть сведены к следующим основным патогенетическим процессам:

— **гиперплазия** («рабочая гипертрофия»), при которой увеличивается масса ее клеток и сосудов в ответ на развитие в организме местных или системных воспалительных или некротических процессов, вследствие эндогенной или экзогенной антигенной стимуляции (острые и хронические инфекции, аутоиммунные заболевания); при увеличении секвестрации в селезенке форменных элементов крови (гемолитические анемии);

— **застойная СМ** возникает вследствие нарушения кровообращения в системе воротной, селезеночной или печеночной вен, при этом происходит переполнение селезенки кровью вследствие развития *портальной гипертензии* (ПГ) с последующей гиперплазией соединительной ткани селезенки. В ряде случаев такая СМ может быть связана с застойной сердечной недостаточностью или обструкцией нижней полой вены выше места впадения печеночной вены;

— **пролиферативные или опухолевые поражения селезенки** — в эмбриональном периоде селезенка является одним из гемопоэтических органов, поэтому при некоторых заболеваниях она может стать местом экстрамедуллярного кроветворения или одним из первых участков метастазирования, как бывает при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях. Могут развиваться первичные опухолевые поражения селезенки, которые исходят из ее лимфоидных, макрофагальных элементов и сосудов. В редких случаях отмечаются метастазы рака в селезенку;

— **смешанные СМ** возникают при инфильтративных процессах (болезни накопления), травмах, кистах селезенки и др.

Частыми спутниками СМ оказываются анемия, тромбоцитопения и лейкопения в разных комбинациях.

Панцитопения имеет два основных механизма:

- нарушение костномозгового кроветворения;
- повышенное разрушение клеток крови на периферии.

Именно второй механизм часто сопровождает СМ, независимо от ее происхождения, и называется *гиперспленизмом*.

Критерии гипрспленизма (W. Dameshek):

— уменьшение количества одного или нескольких клеточных элементов периферической крови;

— гиперплазия соответствующих ростков костного мозга;

— СМ;

— улучшение клинико-гематологических показателей после спленэктомии.

Явления гиперспленизма наблюдаются у 60—70 % больных хроническими заболеваниями печени, протекающих с СМ.

Тщательное физикальное обследование больного позволяет обычно обнаружить наличие ГМ и/или СМ и избежать диагностических врачебных ошибок, так как этот симптом часто является ведущим и наиболее ранним признаком многих болезней. Пальпация печени и селезенки позволяет получить более определенные данные о ГМ и СМ, по сравнению с перкуссией

этих органов. У 88 % здоровых людей прощупывается нижний край печени в правом подреберье (по методике В.П.

Образцова с образованием «кармана»), он мягкой консистенции, ровный, безболезненный. Метод М.Г. Курлова позволяет определить три размера печени (ординаты), которые в норме равны 10x9x8 см. Перкуссия селезенки в положении на правом боку (по Сали) позволяет измерить длинник и поперечник органа, которые в норме равны 8 и 6 см соответственно. Прощупать селезенку можно только при ее увеличении. Считается, что селезенку легче прощупать на правом боку при глубоком вдохе. Это верно, если селезенка увеличена незначительно. При большой селезенке или при некоторых особенностях ее расположения, ее легче обнаружить в положении больного на спине. Начинать пальпацию этого органа рекомендуется именно из этого положения.

Степень ГМ и/или СМ варьирует в зависимости от характера заболевания, стадии и длительности патологического процесса. Небольшая ГСМ отмечается при инфекционных заболеваниях (только инфекционный мононуклеоз может сопровождаться выраженной СМ) диффузных заболеваниях соединительной ткани. При надпеченочном варианте портальной гипертензии ГМ значительно преобладает над СМ, протекающей обычно без гиперспленизма. При печеночном варианте ПГ (цирроз печени) ГСМ часто сочетается с гиперспленизмом. Подпеченочный вариант ПГ проявляется только выраженной СМ и гиперспленизмом. Очень больших размеров СМ может достигать при миелопролиферативных заболеваниях, лимфомах. ГМ может быть значительной при некоторых болезнях накопления.

При ГСМ важную диагностическую роль играет, помимо размеров, определение консистенции, характера поверхности, края и наличие болезненности при пальпации печени и селезенки. Консистенция печени становится более плотной, сохраняя свою эластичность, при острых гепатитах, застойной печени. При хронических гепатитах, фиброзе и ЦП печень обычно неэластична, более плотная. Плотность печени значительно увеличивается при амилоидозе. При раке печени ее консистенцию оценивают часто как «каменистую».

Закругленный край печени наблюдается при венозном застое, амилоидозе, жировой дистрофии органа. При ЦП край ее обычно становится острым. При крупноузловом ЦП, опухолях, эхинококкозе часто определяется неровная, бугристая поверхность печени.

Болезненность при пальпации печени и селезенки появляется только при быстром увеличении их размеров и при гнойном воспалении ткани.

Нужно различать истинное увеличение печени и селезенки от *псевдогепато- и спленомегалии*, когда за увеличение органов принимают прощупываемые в подреберьях объемные образования, исходящие из почки,

толстой кишки, поджелудочной железы, желудка или забрю-шинной клетчатки. Необходимо также исключить *висцероптоз* с опущением этих органов.

Решающее значение в уточнении происхождения и характера подобных образований имеют ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная аксиальная томография (КАТ) органов брюшной полости.

Важную роль в дифференциальной диагностике играет сочетание ГМ и/или СМ с другими клиническими симптомами: лимфаденопатией (ЛАП), лихорадкой, желтухой, отеками и асцитом и др. ГМ и/или СМ первичны, если они вызываются патологическими процессами, развивающимися первично в этих органах.. Но чаще они имеют вторичный характер и являются одним из признаков различных заболеваний.

Патологический процесс в печени или селезенке при их увеличении может быть преимущественно *диффузным* (болезни накопления, миело- и лимфопролиферативные заболевания, застойные явления) или носить *очаговый* характер (кисты, абсцессы, опухоли).

Классификация ГМ

I. ГМ при инфекционных заболеваниях:

1. Острые и хронические вирусные гепатиты.
2. Другие инфекционные процессы: инфекционный мононуклеоз, иерсиниоз, кампилобактериоз, легионеллез, бруцеллез, лептоспироз, боррелиоз, геморрагическая лихорадка, герпес-вирусные инфекции (в т.ч. цитомегаловирусная инфекция), ВИЧ-инфекция и др.
3. Паразитарные заболевания печени: эхинококкоз, описторхоз, клонорхоз, фасциолез, шистосоматоз, малярия, амебиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз, аскаридоз, токсокароз, стронгилоидоз, трихинеллез.
4. Инфекционный эндокардит.
5. Хронические инфекции: туберкулез и сифилитическое поражение печени.

II. ГМ при неинфекционных гепатитах:

Аутоиммунные, лекарственные, токсические, алкогольные гепатиты, неалкогольные стеато-гепатиты и др.

III. Наследственные (и приобретенные) метаболические дефекты, приводящие к ГМ (болезни обмена, болезни накопления):

1. Семейные негемолитические гипербилиру-бинемии: синдромы Жильбера, Криглера—Найяра, Люси—Дрисколла, Дабина-Джонсона, Ротора.

2. Другие метаболические дефекты:

а) нарушения обмена углеводов (гликогенозы): болезни Гирке, Кори, Андерсона

Херса; галактоземия и фруктоземия;

б) нарушения жирового обмена: липидозы — болезни Гоше и Нимана—Пика; холестеринозы: болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, Бюргера-Грютца, Волана;

в) нарушения аминокислотного обмена — наследственная тироземия;

г) нарушения обмена желчных кислот: болезнь Билера, синдромы Цельвегера, ТНСА;

д) нарушения обмена меди: болезнь Вильсона—Коновалова;

е) нарушения обмена железа: первичный и вторичный гемохроматоз;

ж) *aI*-антитрипсиновая недостаточность;

з) амилоидоз печени;

и) порфирии;

к) жировая дистрофия печени (стеатоз печени).

IV. ГМ при болезнях сердца и сосудов:

1. сердечная недостаточность, констриктивный перикардит;

2. болезнь и синдром Бадда—Киари, вено-окклюзионная болезнь, пилетромбоз, пилефлебит, каверноматоз воротной вены, синдром Крювелье—Баумгартена.

V. Циррозы печени, в т.ч. при внутривенном (ПБЦ) и подпеченочном холестазае.

VI. ГМ при болезнях крови и кроветворных органов: острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз и др.

VII. Другие болезни печени: кисты, опухоли, абсцессы, метастазы рака.

Патогенетическая классификация СМ (В.И. Ершов)

I. Реактивные СМ («рабочая гиперплазия селезенки»):

1. Инфекционные: вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, тифопаратифозные заболевания, малярия, бруцеллез, гистоплазмоз, шистозоматоз, эхинококк, инфекционный эндокардит, туберкулез, сифилис, сепсис и др.

2. Патоиммунные и гранулематозные: аутоиммунная гемолитическая анемия, СКВ, синдром Фелти, саркоидоз, первичная гиперплазия селезенки, а также хронический гемодиализ и др.

3. Наследственные гемолитические анемии.

II. Застойные СМ:

1. Заболевания печени: ЦП, болезнь Вильсона—Коновалова, гемохроматоз, врожденный фиброз и др.

2. Обструкция воротной вены: тромбоз, врожденные нарушения развития, сдавление в воротах печени, артерио-венозные аневризмы.

3. Обструкция селезеночной вены: тромбоз, врожденные нарушения развития, сдавление

4. Обструкция печеночной вены: болезнь и синдром Бадда—Киари.

5. Венозный застой в большом круге кровообращения: сердечная недостаточность, констриктивный перикардит.

III. Опухолевые СМ:

1. Лейкемические: острый лейкоз, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, эритремия, болезнь Вальденстрема и др.

2. Нелейкемические гемобластозы (гематосаркомы): лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, макрофагальные опухоли.

3. Ангиомы и ангиосаркомы селезенки.

4. Метастазы опухоли в селезенку.

IV. Смешанные СМ:

1. Болезни накопления: болезнь Гоше и др., болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, амилоидоз.

2. Травмы, кисты, абсцессы селезенки.

Диагностический поиск при ГМ и/или СМ условно можно разделить на три этапа.

Основная задача I этапа — установить наличие истинной ГМ и/или СМ и определить диффузный или очаговый характер поражения органа. На этом этапе диагностики большое значение имеют целенаправленно и тщательно собранные анамнез (в том числе эпидемиологический, лекарственный, наследственность и др.), осмотр больного и отсеивающие лабораторные показатели (общий и биохимический анализы крови, мочи и др.) и инструментальные методы исследования (УЗИ, КАТ, сцинтиграфия печени с ^{99}Tc и др.).

На II этапе диагностического поиска основная задача — установить нозологический диагноз с помощью селективных методов обследования (серологические методы диагностики, селективная ангиография, доплероэхография, лапароскопия с прицельной биопсией, стерильная пункция и др.).

На III этапе основная задача — детализация диагноза. Необходимо уточнить фазу вирусного поражения печени (репликации или интеграции), определить активность некровоспалительного процесса, стадию болезни, выявить осложнения и т.п.

При изолированной СМ в 9-20 % случаев ее причину приходится устанавливать с помощью спленэктомии. В процессе диагностического поиска по мере необходимости привлекаются инфекционисты, гематологи, онкологи, фтизиатры, ангиохирурги и др.

Диагностическая практика при выявлении ГСМ сложилась таким образом, что первые этапы обследования — это всегда исключение острых и хронических вирусных гепатитов и других инфекционных заболеваний. При инфекционных заболеваниях среди основных симптомов ГМ и/или СМ по частоте уступают только лихорадке. Диагностический путь при этом) иногда проходит через инфекциониста, но чаще больной попадает к терапевту или гастроэнтерологу.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (ВГ)

В настоящее время выделяют 5 нозологических форм ВГ, вызываемых гепатотропными вирусами А, В, С, D, E. Изучаются вирусы G, F, TTV и др.

Гепатиты А и E характеризуются фекально-оральным механизмом передачи. Остальные вирусы передаются парентеральным путем.

Вирусный гепатит D встречается только у лиц, инфицированных вирусом гепатита В.

Для диагностики острого вирусного гепатита важны анамнестические сведения о неблагоприятном элидаanamнезе, переливании препаратов крови, парентеральных манипуляциях, хроническом гемодиализе, принадлежности больных к группе «риска» и т.п.

После различной продолжительности инкубационного периода (от 7 до 180 суток) развиваются начальный период, чаще с астено-вегетативными, диспепсическими и гриппоподобными проявлениями; отмечается повышение температуры тела, артралгии, миалгии, могут появляться кожные высыпания, ощущение тяжести в правом подреберье.

ГМ (а у каждого третьего больного и СМ) наблюдаются уже в начальном периоде болезни, причем степень увеличения этих органов у 50 % больных соответствует тяжести инфекции и имеет неблагоприятное прогностическое значение.

В стадии развернутых клинических проявлений у 20 % больных появляется желтуха (при гепатите С — еще реже).

Течение острого вирусного гепатита может быть субклиническим, безжелтушным, желтушным и фульминантным (молниеносным).

Активность патологического процесса проявляется значительным повышением содержания сывороточных аминотрансфераз (обычно АЛТ>АСТ), повышением уровня альдолазы.

Неосложненный вирусный гепатит обычно протекает с лейкопенией (> 90 % случаев), лимфо- и моноцитозом, СОЭ остается в норме. Исходы заболевания: выздоровление (причем гепатит А и Е отличаются отсутствием хронизации процесса; иммунитет при гепатите А — пожизненный, а при гепатите Е — непожизненный); замедленные темпы восстановления размеров печени и нормализации основных печеночных функций до 6-12 месяцев могут служить признаком хронизации процесса; фульминантные формы острого гепатита могут завершиться летальным исходом.

Обнаружение в сыворотке крови маркеров вирусов гепатита подтверждает диагноз заболевания:

HAV: анти-HAV Ig G;

HBV: HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, HBV-DNA, HBV-DNA-полимераза;

HCV: анти-HCV Ig M, HCV-RNA; -HDV: анти- HDV IgM (G), HDV-RNA;
HEV: анти-HEV Ig M (G); HGV: HGV-RNA.

Исследование серологических маркеров вирусного гепатита в динамике позволяет определить исход острого гепатита (выздоровление, хронизация процесса с установлением фазы репликации или интеграции вируса).

В биоптате печени выявляют дистрофию и некрозы гепатоцитов и воспалительную инфильтрацию портальных трактов.

Некоторые серологические маркеры вируса гепатита В можно обнаружить в ткани печени (биопсия): НВс Ag — в виде «песочных ядер» НssAg — в виде матово-стекловидных гепатоцитов.

. При хронизации процесса в дальнейшем формируется ЦП, который может трансформироваться в рак печени.

Поражения печени при других инфекционных заболеваниях

При многих инфекционных заболеваниях могут развиваться различные по тяжести поражения печени, причем ГМ часто сочетается со СМ. Диагноз устанавливают с учетом:

— комплекса эпидемиологических данных, обнаружения определенной цикличности течения болезни и клинико-биохимических синдромов;

— характерного острого начала заболевания (возникающего после инкубационного периода различной продолжительности), обычно проявляющегося лихорадкой, интоксикацией, ГМ и/или СМ;

— обнаружения специфических для различных инфекций кожных проявлений (сыпи), поражения различных органов и систем (ЖКТ, легких, сердца, нервной системы, появления миалгий, ЛАП и др.);

— выделения конкретных инфекционных агентов из биосред организма, обнаружения высокого титра антител или аутоантител, соответствующих определенной инфекции и периоду болезни с помощью серологических методик (РИА, РМА, РСК, РНФ, ИФА, ПЦР и др.), темнопольной микроскопии цитратной крови, заражения лабораторных животных, исследования парных сывороток, взятых в различные периоды болезни, реакцией иммунофлюоресценции с биопсионным материалом и сывороткой крови больных, обнаружения специфических морфологических изменений в биоптатах печени.

Во всех случаях подозрения на инфекционное заболевание требуется консультация инфекциониста. Следует помнить, что при гриппе печень и селезенка никогда не увеличиваются.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ (ИЭ)

Это воспалительное поражение клапанных структур, пристеночного эндокарда, эндотелия в зоне врожденного или приобретенного дефекта, обусловленное прямым внедрением возбудителя в ткань и протекающего чаще по типу сепсиса, с периодической циркуляцией возбудителя в крови (бактериемией), тромбозомболиями, иммунопатологическими изменениями и осложнениями. Заболевание протекает с умеренной СМ и ГМ.

Чаще поражается аортальный клапан, реже — митральный.

К большим клиническим- критериям ИЭ от носят:

1. Положительная гемокультура: выявлении типичных для ИЭ микроорганизмов (зеленящий стрептококк, *S. boii*, НАСЕК и др.) в 2 или 3 пробах крови.

2. Признаки вовлечения эндокарда (УХОКГ) (осциллирующие внутрисердечные массы на створках и прилегающих к ним участках, абсцесс фиброзного кольца *или* появление новой регургитации).

Малые критерии ИЭ:

- предрасполагающие кардиогенные факторы или частые инъекции;
- лихорадка более 38°C;
- тромбоэмболия артерий крупного калибра, септический инфаркт легкого, кровоизлияние в конъюнктиву (симптом Лукина Либмана), повреждения Джейуэя и др.;
- иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Роти, ревматоидный фактор;
- ЭХОКГ изменения, не соответствующие большим критериям (утолщение клапанных створок, «старые» вегетации и др.)

Патологические критерии ИЭ

(операционный или аутопсический материал)

- выделение микроорганизмов из вегетаций, эмболов и миокардиальных абсцессов;
- гистологическая картина при исследовании вегетации и абсцессов миокарда.

Определенный ИЭ ставят при наличии 1 из 2 патологических или 2 больших или 1 большого и 3 малых или 5 малых критериев.

ГМ при хронических инфекциях (туберкулез и сифилитическое поражение печени)

ГМ нередко в сочетании со СМ может развиваться при туберкулезе, в первую очередь – милиарном. У 10% больных с вторичным сифилисом также увеличивается печень, которая становится довольно плотной и болезненной, поверхность ее остается гладкой, а край – ровным. При третичном сифилисе в печени развиваются гуммы с исходом в рубцы, что может привести не только к ее увеличению и появлению безболезненности при пальпации,

Диагностическими критериями ПИГ являются:

- исключение других возможных факторов гепатита (вирусы, алкоголь, лекарства);
- резкое увеличение СОЭ и гипрегаммаглобулемия;
- обнаружение аутоантител к различным антигенам гепатоцита;
- наличие преимущественно плазмноклеточной воспалительной инфильтрации портальных трактов; некрозы и псевдоглангулярная трансформация гепатоцитов;
- быстрый и отчетливый эффект на применение иммуносупрессивной терапии.

К дополнительным диагностическим критериям АИГ относят:

- частое сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена и др.);
- обнаружение в крови определенных анти-енов гистосовместимости системы HLA, B8, DR3, DR4.

Чаще встречается АИГ 1-го типа: у женщин 15—25 и после 50 лет, с наличием аутоантител к ядерным (анти-ANA) и гладкомышечным (анти-SMA, в частности к F-актину) аутоантигенам гепатоцитов.

АИГ 2-го типа встречается в 4 % случаев, главным образом у детей 2—14 лет. Для него характерно наличие аутоантител к микросомам печени и почек (анти-LKM-1), прогрессирующее течение с исходом в ЦП в течение 3 лет.

При АИГ 3-го типа (признается не всеми) выявляются идентичные аутоантитела к растворимому печеночному антигену и к печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP).

Лекарственные и токсические гепатиты

Гепатиты этой группы обусловлены прямым токсическим воздействием или токсическим влиянием метаболитов различных гепатотоксических факторов (четырёххлористый углерод, фосфор, тетрациклины и др.); при этом повреждение печени возникает в результате превышения дозы или концентрации токсических веществ и развивается, как правило, быстро. Еще одна группа поражений печени связана с повышенной или измененной чувствительностью организма, обусловленной иммунными, аутоиммунными, аллергическими или аномальными метаболическими реакциями (фторотан, альфа-метилдопа, сульфаниламиды и др.). Клинические проявления таких гепатитов не зависят от дозы, могут проявляться через много дней и даже месяцев после токсического воздействия и наблюдаются значительно реже. Оба механизма токсического влияния на печень встречаются при применении аминазина, некоторых противотуберкулезных препаратов и др.

Клинически токсические и лекарственные гепатиты протекают по-разному: иногда их трудно отличить от вирусных гепатитов, в части случаев они сопровождаются изменениями со стороны почек. Возможно появление внепеченочных аутоиммунных синдромов: лихорадки, артралгий, экзантемы, лейкоцитоза, эозинофилии, гемолиза, васкулита и др. ГМ нередко протекает со СМ. Печень уплотнена, болезненна при пальпации.

Морфологически могут быть выявлены некрозы гепатоцитов, холестаз, стеатогепатит или фиброз печени. Отмена препарата, вызвавшего поражение печени, обычно предупреждает прогрессирование процесса.

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Развивается при длительном систематическом употреблении алкогольных напитков (данные анамнеза). При злоупотреблении алкоголем может возникнуть несколько клинико-морфологических форм алкогольного поражения печени: жировая дистрофия печени с фиброзом или без него; острый и хронический алкогольный гепатит и стеатогепатит, алкогольный ЦП. Хроническая интоксикация этанолом характеризуется полиорганностью поражения с вовлечением в патологический процесс сердца, ЖКТ, почек, развитием полинейропатии, особенно нижних конечностей, психоэмоциональными расстройствами.

Обнаружение алкогольных стигм также имеет диагностическое значение: расширение сосудов носа и склер, увеличение околоушных слюнных желез, атрофия мышц плечевого пояса, яркие телеангиоэктазии на коже, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена и др. У 90 % больных отмечается ГМ, у 15% — СМ. Печень при пальпации часто болезненна. Характерными признаками активного алкогольного гепатита являются лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз $< 20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40—50 мм/ час, макроцитоз, увеличение уровня АСТ>АЛТ (- в 2 раза). Частое наличие холестаза с высоким содержанием ЩФ и у-ГТП, значительное повышение уровня Ig A в сыворотке крови.

Морфологически определяют баллонную и жировую дистрофию гепатоцитов, а в их цитоплазме — наличие алкогольного гиалина (телец Мэллори), воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброз портальных трактов, некрозы гепатоцитов.

В любом случае необходимо исключить сочетание хронического алкогольного гепатита и ЦП с вирусным гепатитом.

Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

Стеатоз печени — очаговое или диффузное накопление жировых включений в гепатоцитах.

НАСГ — клинический синдром диффузного стеатоза в сочетании с воспалением печени (встречается в 1,2—9 % случаев).

Первичный НАСГ ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обменов. Встречается у лиц с ожирением (в 40-100 % случаях), сахарным диабетом 2 типа (в 34—57 %), гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией (в 21—81 %).

Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями с последующими метаболическими расстройствами (синдром малабсорбции, прием ряда медикаментов: амиодарон, синтетические эстрогены, метотрексат, глюкокорти-коиды и др.).

В 48—100 % случаев клинические проявления отсутствуют. У 75 % больных обнаруживают ГМ, у 25 % — СМ. Могут быть незначительные изменения функций печени (амино-трансфераз, билирубина), диспротеинемия, гиперлипидемия.

УЗИ (КАТ) помогают в диагностике. В биоптате печени выявляют жировую инфильтрацию печени, стеатогепатит, внутридольковое воспаление и слабо выраженный фиброз (в центре печеночных долек).

Наследственные (и приобретенные) метаболические дефекты, приводящие к ГМ

Болезни обмена веществ обусловлены генетическими нарушениями ферментативных функций. При этом поражение печени является ведущим симптомом основного заболевания и обусловлено наследственными нарушениями обмена углеводов, липидов, белков, желчных кислот и др. Эти заболевания наблюдаются преимущественно у новорожденных, в раннем детском и реже юношеском возрасте. У взрослых чаще встречаются синдром

Жильбера, гемо-хроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит — антитрипсина (а₁АТ), амилоидоз, болезнь Гоше, порфирии.

При выявлении в молодом возрасте ГМ и/или СМ, особенно в сочетании с другими клиническими проявлениями (меланодермией, кар-диомегалией, нефротическим синдромом, остео-лизом, экстра-расстройствами и др.) делает актуальным включение этой группы заболеваний в дифференциально-диагностический ряд.

Семейные негемолитические гипербилирубинемии (пигментные гепатозы)

Это группа заболеваний, в клинико-биохи-мических проявлениях которых ведущее место занимает нарушение внутрипеченочного обмена билирубина, обусловленное различными врожденными дефектами в полиферментной системе гепатоцита. В клинике чаще других встречается синдром Жильбера (см. раздел «Дифференциальная диагностика желтух»).

ГЕМОХРОМАТОЗ (ГХ)

Первичный ГХ— наследственно обусловленное заболевание, связанное с генетическим дефектом ферментных систем, регулирующих всасывание железа в кишечнике, что приводит к высокому поглощению железа из кишечника при нормальном поступлении его с пищей с первичным отложением его в паренхиматозных клетках печени. Кроме того, железо откладывается и в других органах (поджелудочной железе, сердце, суставах, гипофизе). Чаще болеют мужчины 40-60 лет. Установлена связь заболевания с антигенами гистосовместимости системы HLA: А3, В14, В7.

Клинически ГХ характеризуется меланодермией, сахарным диабетом и микронодулярным ЦП, а также кардиомиопатией, поражением эндокринных желез. Наблюдается ГМ с плотной печенью, поверхность органа гладкая; СМ — у 25-50 % больных. Характерно значительное повышение содержания сывороточного железа, насыщения железом трансферрина, а также увеличение уровня ферритина сыворотки крови и положительная десфераловая проба. Кроме того, сейчас используются молекулярно-генетические методы диагностики (идентификация гена HFE).

Вторичный Х развивается при некоторых анемиях, при ЦП и при повышенном поступлении железа в организм (диета, препараты железа). диагностике ГХ помогает биопсия печени.

Гистологически выявляют обильное отложение железа в паренхиме печени (при гемосидероз железо откладывается в ретикулоэндотелиальных клетках), дающего положительную реакцию Перлса.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА - КОНОВАЛОВА

(ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ, ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ)

Это редкое наследственное заболевание с генетическим дефектом синтеза церулоплазмينا (а₂-глобулина), приводящее к нарушению обмена меди с накоплением ее в печени и других органах. С 5—6-летнего возраста

развивается хронический активный гепатит с ГМ, желтухой, высоким содержанием аминотрансфераз и последующей трансформацией в ЦП. В 15-30 лет обычно присоединяется неврологическая симптоматика: дрожательно-ригидный симптом, гиперкинезы, снижение интеллекта. На роговице глаза при помощи щелевой лампы обнаруживают кольцо Кайзера-Флейшера. В сыворотке крови отмечается снижение содержания церулоплазмينا, увеличение содержания меди, не связанной с церулоплазмином; повышена экскреция меди с мочой; повышен уровень меди в биоптатах печени и других органов. Разработаны методы генетического тестирования бессимптомных носителей.

АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

Амилоидоз — это системный процесс, характеризующийся экстрацеллюлярным отложением в различных органах (печени, селезенке, почках, кишечнике, сердце и др.) особого гликопротеида, различного по своему происхождению (амилоида).

Первичный амилоидоз возникает без видимых этиологических факторов (идиопатический, наследственный, старческий, периодическая болезнь).

Чаще встречается **вторичный амилоидоз**, который может обнаруживаться при длительных нагноительных заболеваниях, при HLA-B27 ассоциациях, паранеопластических процессах и др.

Гетерогенность амилоидоза (AA, AL и др.) создает клиническое разнообразие амилоидоза и свидетельствует о различном патогенезе его видов:

В печени амилоидоз обнаруживается в 60% случаев, как при первичном, так и вторичном амилоидозе. Часто развивается ГСМ. При пальпации печень и селезенка плотные, малоблезненные. ЦП, как правило, не развивается. Может быть ЛАП.

Кроме того, клиническими проявлениями амилоидоза могут быть протеинурия с нефротическим синдромом, кардиомегалия с сердечной недостаточностью, хроническая надпочечниковая недостаточность, кишечная диспепсия с диареей, дерматологические проявления в виде сухой бледной и «фарфоровой» кожи и др.

Решающее значение в диагностике амилоидоза имеет пункционная биопсия кишечника, десны, печени, почек.

При **первичном амилоидозе** амилоид располагается преимущественно по ходу коллагеновых волокон в стенках крупных и средних артерий; при **вторичном амилоидозе** он выявляется в ретикулярной строме, в стенках мелких артерий и внутрипеченочной дольки. Амилоидоз имеет вид гомогенных масс, окрашенных конго-красным в розовый цвет.

Недостаточность α_1 -антитрипсина

В основе болезни лежит наследственное отсутствие α_1 -глобулина, в состав которого входит α_1 -АТ, что приводит к снижению ингибитора протеаз в сыворотке крови до уровня < 30 %, особенно ингибитора трипсина. α_1 -АТ ингибирует также эластазу, коллагеназу, катепсин G. Среди различных

вариантов недостаточности α -АТ клиническое значение имеют только варианты PIZ и PIO.

Уже у новорожденных может развиваться гепатит, протекающий с холестазом, затем ЦП. В юношеском возрасте заболевание может проявиться хроническим активным гепатитом, затем ЦП, с явлениями холестаза, ГСМ, ПГ, наличием асцита, гиперспленизма, энцефалопатии. Характерно развитие эмфиземы легких.

Отмечается отсутствие глобулина и снижение содержания α -АТ в сыворотке крови. В биоптатах печени обнаруживаются ШИК-положительные включения в эндоплазматической сети перипортальных гепатоцитов, содержащие при иммуногистохимическом исследовании α -АТ.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

У взрослых чаще встречается хроническая форма болезни Гоше — наследственного нарушения обменов липидов с накоплением в ретикулогистиоцитарных клетках глюкоцереброзида.

Заболевание развивается до 30-летнего возраста, чаще у женщин. Характерна выраженная СМ (иногда селезенка достигает веса 5-6 кг), протекающая с гиперспленизмом, ГМ. Функциональные пробы печени не изменены. И дальнейшем формируются ЦП, ПГ.

Характерна темная пигментация кожи. Отмечаются боли в костях вследствие разрастания клеток Гоше в костном мозге, клинические признаки артрита, спонтанные переломы.

Рентгенологически выявляют очаги остеолитических, преимущественно в большеберцовой, плечевой и других крупных костях, а также деструктивные и склеротические изменения.

В пунктатах селезенки, печени и костного мозга обнаруживают клетки Гоше.

ПОРФИРИИ

Это заболевания обмена веществ, чаще связанные с наследственными дефектами и в ферментных системах, обеспечивающих биосинтез гема. В результате наблюдается нарушение порфиринового обмена с повышением содержания порфиринов или их предшественников в различных органах.

Печеночные формы порфирий включают себя: позднюю кожную порфирию (наиболее частая форма болезни), острую перемежающуюся, смешанную и наследственную копропорфирию. Для них характерно интермиттирующее течение, повышенная активность синтеза дельта-аминолевулиновой кислоты и острые атаки, провоцируемые стрессом, гормональными препаратами, алкоголем и т. д.

Поздняя кожная порфирия характеризуется кожными проявлениями (пигментация, гипертрихоз), поражением печени ГМ (жировой гепатоз, фиброз, хронический гепатит, ЦП), поражением желчевыводящих путей полинейропатией, сахарным диабетом (у 15- 25 %), сердечно-сосудистой патологией и др., повышенным содержанием уропорфина и моче.

Гистологически в гепатоцитах ВЫЯВЛЯЮТ присутствие иглообразных включений и аутофлюоресценции биоптатов печени при УФО.

Острая перемежающаяся порфирия клинически проявляется поражением ЖКТ (в том числе ГМ с переходом в ЦП), неврологическими и психическими расстройствами и сердечнососудистыми нарушениями (тахикардия, артериальная гипертензия, изменения на ЭКГ). В моче увеличивается содержание дельта-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Моча может быть розового или красного цвета.

Смешанная форма печеночной порфирии характеризуется симптомами обеих изложенных ранее форм. Для нее характерно высокое содержание копропорфиринов в моче и кале.

Наследственная копропорфирия характеризуется острыми атаками болезни с абдоминальными болями, рвотой, запором и ГМ, может быть тахикардия повышение АД, буллезный фотодерматит, парезы, психические расстройства. Высокое содержание копропорфирина-III в кале и менее высокое — в моче. При люминесцентной микроскопии отмечается красное свечение порфиринов в печени. В моче увеличено количество порфобилиногена и дельта-амино-левулиновой кислоты.

ЗАСТОЙНЫЙ ЦИРРОЗ (ФИБРОЗ) ПЕЧЕНИ

При этой патологии основной причиной ГМ является длительный застой крови в печени при застойной сердечной недостаточности, констриктивном перикардите, окклюзии печеночных вен, в части случаев завершается формированием застойного фиброза печени.

В патогенезе формирования застойного фиброза печени лежит снижение сердечного выброса и венозный ретроградный застой, приводящий к повышению венозного давления и центральной гипоксии печеночной доли с атрофией и некрозом гепатоцитов. В дальнейшем образуются соединительнотканые септы (фиброз) между центральными венами и развивается ЦП. При этом ГМ (возможна и СМ без ги-перспленизма) сопровождается умеренными нарушениями функции печени. Симптомы право-желудочковой сердечной недостаточности обычно превалируют над симптомами поражения печени. Характерен положительный симптом Плеша (гепатоюгулярный рефлекс) — давление, оказываемое на область увеличенной печени, усиливает набухание шейных вен.

Анамнез, физикальные и инструментальные методы исследования позволяют выявить патологию со стороны сердца и легких (рентгенологические методы диагностики, ЭКГ, эхокардиография и др.). УЗИ (КАТ) органов брюшной полости выявляет ГМ и СМ, расширение внутрипеченочных сосудов и нижней полой вены.

КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Основными причинами этой патологии являются травма в области сердца, туберкулез (в анамнезе).

Клинически отмечается одышка, протодиас-толический добавочный тон на верхушке сердца, ГМ. Характерно повышение венозного давления до 250—300 мм вод. ст., уменьшение амплитуды зубцов на ЭКГ, нормальные размеры сердца с наличием уменьшенной пульсации при рентенокимографии и эхокардиографии. Констриктивный перикардит является одной из причин развитая синдрома Бадда—Киари.

БОЛЕЗНЬ И СИНДРОМ БАДДА-КИАРИ

Болезнь Бадда—Киари (ББК) — это первичный облитерирующий эндофлебит печеночных вен с тромбозом и последующей их окклюзией, а также; врожденные аномалии печеночных вен, ведущие к нарушению оттока крови из печени.

Синдром Бадда-Киари (СБК) — это вторичное нарушение оттока крови из печени с тромбозом или нетромботической окклюзией печеночных вен и нижней полой вены на различных уровнях, вплоть до констриктивного перикардита (другие болезни сердца к СБК не относятся). Одной из причин СБК может стать повышение свертываемости крови (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, антифосфолипидный синдром), а также применение оральных контрацептивов, беременность, болезнь Бехчета, саркоидоз, язвенный колит, объемные образования в печени, прорастание v.v.hepaticae злокачественными новообразованиями, первичное поражение нижней полой вены с ее мембранозной обструкцией («паутина»). Процесс может протекать остро, подостро и хронически.

Клинически отмечается наличие «классической триады»: боли в правом подреберье, ГМ, асцит. У 50 % больных имеется СМ. Прогрессирует ПГ, осложнения которой чаще всего являются причиной смерти этих больных.

В диагностике имеют значение анамнез, быстрота и выраженность развития ГМ и ПГ. Используются доплер-эхокардиография для визуализации печеночных вен, нижней полой вены и определения их проходимости (чувствительность и специфичность — 85-90 %); КАТ с контрастным веществом или ядерно-резонансная томография (ЯРТ) — чувствительность и специфичность метода до 90 %; каваграфия и веногепатография; биопсия печени.

ВЕНО-ОККЛЮЗИОННАЯ БОЛЕЗНЬ (ВОБ) (ЭНДОФЛЕБИТ ПЕЧЕНОЧНЫХ ВЕН)

Причиной ВОБ является острая закупорка мелких и средних ветвей печеночных вен, которая может развиваться при приеме гепатотропных алкалоидов растений рода *Senecio crotolaria*, *Heliotropium lasiocarpum*; радиоактивном облучении печени; приеме некоторых лекарственных препаратов; после пересадки костного мозга (до 10-20 % случаев).

Клиника характеризуется болями в правом подреберье, рвотой, лихорадкой, ГСМ с нарастанием ПГ и асцитом (во без периферических отеков), с нарушением функциональных печеночных проб.

Летальность достигает 40 %. Возможно выздоровление и формирование ЦП.

Диагностическое значение имеют доплер-эхография, лапароскопия с биопсией ткани печени, венoгепатография.

ОСТРЫЙ ПИЛЕТРОМБОЗ

Может развиваться при полицитемии, ЦП, травмах живота, после спленэктомии.

Клинически проявляется болями в животе, часто — кровавой рвотой, коллапсом, острым увеличением селезенки, ПГ, асцитом (иногда — геморрагическим), лейкоцитозом. Часто — летальный исход. Прогноз неблагоприятный.

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЛЕФЛЕБИТ

Может быть следствием операций на органах брюшной полости, травм живота. В клинической картине характерны лихорадка с ознобами и повышенной потливостью, абдоминальные боли, ГСМ с болезненной при пальпации Печенью, умеренное изменение функциональных печеночных проб (цитоллиз, холестаза), лейкоцитоз с ядерным сдвигом нейтрофилов влево, увеличение СОЭ. Возможно абсцедирование печени.

При *хронической форме пилефлебита* симптомы менее выражены, развиваются медленнее. Формируется ЦП с центрoлoбулярным и субэндотелиальным склерозом венул.

КАВЕРНОМАТОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Врожденная форма болезни связана с перенесенным внутриутробным тромбoфлебитом. Процесс может быть локализованным или распространенным, начиная от ворот селезеночной вены до основных ветвей воротной вены, включая ее внутрпеченочные разветвления. Развиваются СМ и ГМ, ПГ.

В диагностике помогают инструментальные методы исследования: доплер-эхография, ВАТ, ангиография. Морфологически ткань печени имеет вид каверноматозных аденом.

СИНДРОМ КРЮВЕЛЬЕ-БАУМГАРТЕНА

Развивается при врожденном незаращении пупочной вены с формированием ПГ с асцитом и появлением симптома «головой Медузы» в окружности пупка, ГСМ с последующим развитием ЦП.

Вторичные формы развиваются при ЦП с ПГ, внутрпеченочной закупорке ветвей воротной вены с реканализацией пупочной вены.

При обследовании в области пупка определяется грубый венозный шум. Диагноз подтверждают доплер-эхография, КАТ, ангиография.

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

ЦП — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание с признаками функциональной печеночной недостаточности и ПГ.

Морфологически процесс характеризуется развитием фиброза, перестройкой архитектоники и сосудистой системы печени с появлением аномальных узлов регенерации печеночной ткани и внутripеченочных сосудистых анастомозов. ЦП может развиваться как исход хронических гепатитов (вирусного, алкогольного, аутоиммунного и др.), болезней накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, дефицит *a-AT* и др.), на фоне длительного венозного застоя в печени (болезнь и синдром Бадда—Киари и др.), при длительном первичном или вторичном холестазах (ПБЦ и вторичный билиарный ЦП).

При ЦП отмечается ГСМ с выраженной в различной степени ПГ, появляется и прогрессирует асцит, а при вовлечении в процесс нижней полой вены — присоединяются отеки нижних конечностей. Развивается коллатеральное кровообращение:

варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморроидальных вен, нарастает риск опасных для жизни кровотечений, расширяются подкожные вены на передней брюшной стенке, а при вовлечении нижней полой вены — на ее боковых поверхностях, СМ часто сочетается с гиперспленизмом.

Появляются «внепеченочные знаки» заболевания: телеангиоэктазии («сосудистые звездочки») на коже в области оттока крови из верхней полой вены (шея, плечи, грудь), «пальмар-ная эритема», лицо становится одутловатым со скудной мимикой, кожа приобретает темную окраску, отмечается атрофия мышц, особенно на нижних конечностях, наблюдается феминизация у мужчин и маскулинизация у женщин, появляется и нарастает геморрагический синдром на коже, в местах инъекций, присоединяется печеночная энцефалопатия и т.п.

Основные методы диагностики ЦП — это анамнез; клинические признаки; нарушение функциональных биохимических печеночных проб (снижение синтетической функции печени, холестаз, цитолиз и др.); инструментальные методы (УЗИ, КАТ, сцинтиграфия печени и селезенки, лапароскопия с прицельной биопсией, гастрофиброскопия и др.) помогают поставить диагноз.

Возможна трансформация ЦП в рак. Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) — это хроническое холестатическое гранулематозное и деструктивное воспалительное заболевание, поражающее междолевые и септальные внутripеченочные желчные протоки, обусловленное аутоиммунными реакциями и способное прогрессировать до ЦП.

Заболевание чаще встречается у женщин среднего возраста (30—40 лет).

Обнаруживают наследственную предрасположенность к заболеванию, связь с антигеном ги-стосовместимости системы HLA-DR8 и геномом DQB1, а также (частое сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями).

Основные симптомы ПБЦ: ГМ, иногда СМ; нарастающие признаки холестаза с желтухой и кожным зудом; нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и кальция с остеопорозом, возможна холагенная диарея.

Высокий уровень Ig M; в 95 % случаев в крови обнаруживают антимитохондриальные аутоантитела (анти-АМА), реже — антинуклеарные (анти-ANA) и лимфоцитотоксичные антитела к эпителию желчных протоков.

В диагностике помогают: УЗИ, КАТ (выявляют обструкцию внутрипеченочных желчных протоков); ЭРПХГ (без отклонений от нормы); биопсия (морфологически: хронический негнойный деструктивный холангит с лимфоплазмо-клеточной воспалительной инфильтрацией портальных полей с последующей пролиферацией мелких желчных протоков с формированием фиброза, а затем мелкоузлового ЦП).

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) ПСХ — это хроническое прогрессирующее фиброзирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков аутоиммунной природы с исходом в ЦП.

Заболевание чаще встречается у мужчин 25—40 лет. Обнаруживают наследственную предрасположенность к ПСХ, связь с антигенами гистосовместимости системы HLA: D8 и DR3; значительное повышение Ig M; сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (чаще всего с язвенным колитом).

Характерны клинические симптомы обструктивного холангита с холестазом и последующей трансформацией во вторичный билиарный ЦП; ГМиСМ.

Анти-АМА отсутствуют; часто обнаруживаются антинейтрофильные цитоплазматические (перинуклеарные) антитела (анти-НСА). ЭРПХГ является ведущим методом в диагностике ПСХ — при этом выявляется четкообразное изменение внутри и внепеченочных желчных путей. УЗИ и КАТ мало информативны.

Гистологически в биоптатах печени выявляют перидуктулярный отек с плазмоклеточной инфильтрацией портальных полей; перидуктулярный фиброз (картина: «луковичной шелухи»), молевидные некрозы и соединительнотканые септы, желчные протоки четкообразно сужены (типа «нитки жемчуга»).

ГМ и/или СМ при болезнях крови и кроветворных органов

СМ развивается при некоторых гемолитических анемиях. В₁₂-дефицитная (мегалобластная) анемия в части случаев протекает с умеренной ГСМ (см. раздел «Дифференциальная диагностика анемий» и «Дифференциальная диагностика желтух»).

Информация по лейкемическим и нелейкемическим гемобластозам, [протекающим нередко с ГСМ и ЛАП, имеется также в разделе «Дифференциальная диагностика лимфаденопатий».

ЛЕЙКОЗЫ

Острые лейкозы (ОЛ)

Гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, характеризующихся поражением костного мозга бластными клетками.

Клинически ОЛ проявляется лейкемической инфильтрацией органов, с незначительной ГМ, СМ, ЛАП, прогрессирующими явлениями анемического, геморрагического и нейтропенического синдромов с лихорадкой.

В периферической крови — панцитопения, бластоз с лейкемическим провалом. В пунктах костного мозга бластоз (> 20 % бластов) с редукцией нормальных ростков кроветворения. Цитохимические реакции и иммунофенотипирование позволяют определить морфологический вариант острого лейкоза.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Опухоль, возникающая из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Клеточный субстрат лейкоза представляют преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы.

ХМЛ протекает со значительной СМ, ГМ и редко — ЛАП. В периферической крови определяется лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов, базофильно-эозинофильная ассоциация

20

(повышение уровня базофилов и эозинофилов), в 20-30% случаев — тромбоцитоз.

В миелограмме, цитограмме пунктата селезенки обнаруживается миелоидная метаплазия.

Сублейкемический миелоз (СЛМ)

Это заболевание характеризуется опухолевой пролиферацией преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов в костном мозге, развитием фиброза и экстрамедуллярного кроветворения.

Увеличение селезенки — самый частый и ранний признак заболевания — нередко выявляется за 10 лет и более до появления гематологических сдвигов и постановки диагноза.

Для гемограммы характерны умеренный лейкоцитоз (не более $20 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез, сдвиг формулы до единичных промиелоцитов, миелоцитов, выраженная зернистость нейтрофилов, повышение процента базофилов, высокая щелочная фосфатаза нейтрофилов, эритро-карицитоз. В исходе заболевания развивается панцитопения, тогда для исключения ЦП становится необходимой биопсия селезенки.

В гистологических препаратах костного мозга в сочетании с мегакариоцитозом выраженная полиморфная гиперплазия с миелофиброзом, образованием остеоида.

В пунктате селезенки выявляется трансформация селезеночного кроветворения по костномозговому типу (трехростковое кроветворение).

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

ХЛЛ представляет собой доброкачественную опухоль, субстрат которой составляют преимущественно морфологически зрелые лимфоциты.

Протекает с выраженной СМ, ЛАП, ГМ.

Критерии диагноза ХЛЛ:

— В лейкоформуле периферической крови — абсолютный лимфоцитоз (общее количество лейкоцитов варьирует от верхней границы нормы до $1.000 \times 10^9/\text{л}$), < В мазках крови обнаруживаются клетки (тени) Боткина-Гумпрехта — полуразрушенные ядра лимфоцитов.

— В миелограмме характерно более 30% зрелых лимфоцитов (лимфоидная метаплазия костного мозга).

— Верификация диагноза осуществляется с помощью иммунофенотипирования опухолевых клеток (для исключения лейкоемизированных лимфом).

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)

ВКЛ в классификации опухолей лимфатической системы ВОЗ (2001) выделен в самостоятельную нозологическую форму. Субстрат опухоли составляют крупные (12—15 мкм) лимфо-идные клетки с характерными выростами цитоплазмы.

Заболевание характеризуется значительной СМ, ЛАП обычно нет.

В периферической крови обнаруживают панцитопению, абсолютный лимфоцитоз, наличие «волосатых» лимфоцитов.

Для ВКЛ характерна яркая диффузная цитохимическая реакция на кислую фосфатазу, не подавляемую тартаровой кислотой.

Для верификация Диагноза используют иммунофенотипирование опухолевых клеток.

Эритремия (болезнь Вакеза, истинная полицитемия)

Эритремия — это хронический лейкоз с понижением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с неограниченной пролиферацией итой клетки, способной дифференцироваться по 4 росткам, преимущественно по красному.

Для клиники заболевания характерны головные боли, кожный зуд (с усилением после водных процедур), плетора, эритромелалгии, артериальная гипертензия, тромбозы и геморрагии, и язвенно-эрозивное поражение желудка и др.

У 80 % больных эритремией определяется СМ и ГМ.

В периферической крови обнаруживают эритроцитоз, панцитоз, в костном мозге — панмиелоз.

Критерии диагностики эритремии

(рекомендации Комитета исследования истинной полицитемии)

Категория А (основные критерии):

1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов.
2. Насыщение артериальной крови кислородом выше 92%.
3. Спленомегалия.

Категория В (дополнительные критерии):

1. Лейкоцитоз.
2. Тромбоцитоз.
3. Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов.
4. Повышение уровня витамина В₁₂ в сыворотке.

Диагноз достоверен при наличии всех признаков категории А или при 2 любых положительных признаках категорий А и В.

Дифференциальная диагностика эритремии и симптоматических эритроцитозов включает определение уровня эритропоэтина в сыворотке крови: при эритремии его содержание снижено, при симптоматических эритроцитозах — нормальное или повышено.

Это справедливое в общем положение при! наличии СМ перестает быть актуальным, т. к. увеличение селезенки практически исключает симптоматический эритроцитоз.

Болезнь Вальденстрема (БВ)

БВ — это заболевание, протекающее с опухолевой пролиферацией В-лимфоцитов, способных синтезировать моноклональный иммуноглобулин М (Р Ig М).

Болеют чаще мужчины старше 60 лет.

Процесс прогрессирует медленно с постепенным системным увеличением лимфоузлов, ГСМ (у 30% больных).

Характерны синдромы повышенной вязкости и кровоточивости, недостаточности антител.

Боли в костях и патологические переломы нетипичны для БВ.

В крови обнаруживаются: криоглобулины, состоящие из Р Ig М; гиперпротеинемия с М-градиентом в зоне Р- или у-глобулинов; характерны анемия, тромбоцитопения, часто лейкопения с относительным лимфоцитозом и моноцитозом (до 40-50 %), резко ускоренное СОЭ.

У 15-20 % больных обнаруживается белок Бене—Джонса в моче.

В пунктате костного мозга преобладают лимфоциты с базофильной цитоплазмой, увеличение числа плазматических клеток, моноцитов.

Лимфоидная пролиферация обнаруживается в лимфоузлах, пунктатах печени и селезенки.

Нелейкемические гемобластозы

К ним относятся лимфогранулематоз, не-ходжкинские лимфомы, макрофагальные опухоли, которые редко протекают с изолированной СМ. Обычно выявляют увеличение периферических и внутренних лимфоузлов, печени с помощью осмотра, УЗИ печени, томографии средостения, КАТ брюшной полости, нижней лимфографии и т.п.

Биопсия периферических лимфоузлов (предпочтительнее подмышечных и шейных), печени (чрескожная или лапароскопическая), лимфоузлов средостения (при бронхоскопии и медиасти-носкопии) с последующим их гистологическим исследованием является главным диагностическим критерием в этой группе заболеваний:

При изолированной СМ или ЛАП брюшной полости используются лапароскопия или лапаротомия с биопсией лимфоузлов и/или селезенки (после спленэктомии).

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (ЛГМ)

ЛГМ — это первичное опухолевое заболевание лимфатической системы, морфологическим субстратом которого является полиморфнокле-точная гранулема, образованная лимфоцитами, ретикулярными, плазматическими клетками, нейтрофилами, эозинофилами и фиброзной тканью. Гистологической особенностью лимфогра-нулемы являются гигантские клетки Березовского—Рид—Штернберга (многоядерные клетки, с огромными ядрышками, диаметром более 25 мкм). Кроме этого, выявляются клетки Ходж-кина — крупные одноядерные клетки.

Заболевание клинически проявляется ГСМ (у 50 % больных), ЛАП с вовлечением периферических и внутренних лимфоузлов, кожным зудом без желтухи (с повышением щелочной фосфатазы в 1,5—2 раза).

При обострении процесса может быть лихорадка, лейкоцитоз, значительное повышение СОЭ.

Реакция Квейма (внутрикожное введение антигена, состоящего из суспензии, полученной из пораженных саркоидозом селезенки и лимфоузлов), отрицательная.

УЗИ, КАТ выявляют гипоехогенные очаги в печени и; селезенке. -Верификация диагноза — гистологическое исследование биоптатов лимфоузла, селезенки, печени. '

Только конкретное гистологическое заключение с описанием диагностических клеток Березовского-Рид—Штернберга и клеток-свидетелей с выявлением фиброзной ткани или без нее является основанием для диагноза ЛГМ.

Лимфомы

Неходжкинские лимфомы, (НЛ)

НЛ — так называют внекостномозговые опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов (доброкачественные лимфомы) или представленные в основном лимфобластами (злокачественные лимфомы).

Основными моментами, определяющими клинические черты заболевания и прогноз, являются станция дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер роста внутри вовлеченного в процесс лимфоузла (ЛУ) (фолликулярный или диффузный).

Лимфомы могут быть В- и Т-клеточного происхождения.

Для всей группы лимфом характерно увеличение периферических ЛУ (более 80% случаев), частая СИ, возможно поражение миндалин, внутриабдоминальных ЛУ, печени, желудка, кишечника, костного мозга, яичек, кожи и др.

Патогмоничным для лимфопролиферативных опухолей является триада: проливные (особенно ночные) поты, немотивированный кожный зуд, плохая переносимость укусов кровососущих насекомых, а также — астенический синдром и снижение массы тела. Нередко отмечаются иммунные расстройства: ИГА, иммунная тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром.

Иммунологическая недостаточность у больных открывает ворота для присоединения бактериальных и вирусных инфекций.

При лимфомах картина периферической крови обычно имеет минимальные отклонения от нормы (может быть умеренный лейкоцитоз за счет увеличения зрелых лимфоцитов, часто эозинофилия).

В препаратах костного мозга обычно определяется нормальный клеточный состав, возможно увеличение зрелых лимфоцитов до 20%.

При колонизации костного мозга опухолевыми клетками (лейкемизация) в аспирате определяются клетки, морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы, происходит сокращение «плацдарма» нормального кроветворения с развитием цитопении в периферической крови.

Диагноз лимфом основывается на обнаружении в биоптате увеличенного ЛУ (более 1 см, более 1 месяца) морфологического субстрата опухоли. Только сопоставление клинической картины с гистологической и цитологической помогает в диагностике лимфатических опухолей.

Достижения иммунологии (иммунофенотипирование), цитогенетики и молекулярной биологии позволяют выделить специфические субтипы лимфом, различающихся клиническим течением, ответом на терапию и прогностически.

Протокол диагностики лимфом:

1. Гистологическое исследование (пунктат костного мозга, трепанобиоптат; биоптат ЛУ, селезенки, другого очага опухолевого роста).
2. Цитологическое исследование (отпечатки ткани).
3. Иммунофенотипирование (проточная флуо-метрия).
4. Иммуногистохимическое исследование (ИФА).

Опухоли печени

Доброкачественные опухоли печени могут быть эпителиальными (гепато- или холангио-целлюлярные аденомы), мезенхимальными (гемангиомы, миксомы, лимфангиомы, фибромы) или иметь смешанное происхождение (гамартомы).

— Часто протекают бессимптомно.

— Наблюдается умеренная или значительная ГМ (без СМ), деформация печени. В части случаев появляются признаки сдавления соседних органов (воротной вены, желчных протоков и др.). Гемангиомы могут осложняться кровотечениями.

— Пальпация выявляет поверхностные образования в печени.

— УЗИ, КАТ, сцинтиграфия печени, селективная ангиография, лапароскопия с биопсией печени помогают дифференцировать характер опухолевого процесса в органе.

Злокачественные опухоли печени. Первичный рак печени образуется либо из печеночных клеток (гепатоцеллюлярный рак-гепатома), либо из эпителия желчных протоков (холангиогенный рак-холангиома), реже рак может иметь смешанное происхождение.

Гепатома в 80 % случаев образуется на предварительно измененной ткани печени (ЦП и др.).

- Клинически характерна прогрессирующая ГМ с уплотнением ткани печени, иногда печень приобретает «каменистую плотность».

- При сдавлении опухолью воротной вены развивается ПГ с асцитом; часто беспокоят боли в правом подреберье, лихорадка, астения.

— Наблюдается умеренное нарушение функций печени, неспецифические изменения в периферической крови.

— Информативно значительное повышение а-фетопротеина > 1000 нг/мл у 85 % больных.

— В диагностике помогают: УЗИ, КАТ, селективная ангиография; лапароскопия выявляет на поверхности печени различной величины и формы узлы желтовато-розового цвета; прицельная биопсия этих узлов устанавливает окончательный диагноз.

Холангиома — характеризуется нарастающим холестазом, ГМ и болями в правом подреберье. В диагностическом процессе используют сцинтиграфию печени, УЗИ, КАТ, селективную целиакографию, прицельную биопсию печени.

Метастазы злокачественных опухолей других локализаций в печень

Первичные опухоли чаще локализуются в органах желудочно-кишечного тракта, в легких, в молочной и предстательной железах.

В диагностике помогают: тщательно собранный анамнез, наличие неспецифических симптомов и инструментальные методы исследования ЯСКТ, легких и др.

Непаразитарные кисты печени (НКП)

НКП — одиночные или множественные полостные образования в печени.

Поликистоз печени часто сочетается с поли-кистозом почек и/или поджелудочной железы. Кисты печени возникают при нарушении внутриутробного развития внутрипеченочных желчных ходов, никогда не сообщаются с желчными протоками (по результатам холангиографии).

Кисты печени травматического или воспалительного происхождения называются ложными. Кисты печени могут осложняться разрывами, инфицированием, кровотечением в полость кисты.

Выявляется ГМ (иногда значительная) без СМ. На поверхности печени возможно прощупать округлое образование. Функциональные пробы печени обычно не отклоняются от нормы.

В диагностике помогают: УЗИ, КАТ, сцинтиграфия печени, лапароскопия.

Эхинококкоз печени (ЭП)

ЭП — гельминтоз человека, вызываемый проникновением в печень личинок ленточных паразитов: чаще *Echinococcus granularis* (гидативный ЭП) и значительно реже — *Echinococcus multilocularis* (альвеолярный ЭП).

Печень при эхинококкозе поражается в 53— 85 % случаев (чаще правая доля), возможно поражение гельминтом других органов.

Клинику заболевания определяют: механическое давление¹ эхинококковой кисты на печень и соседние органы; токсическое и сенсibiliзирующее действие паразита на человеческий организм.

При рентгенологическом исследовании характерно высокое стояние диафрагмы, выбухание ее купола, обызвествление стенок кист.

При сцинтиграфии выявляются дефекты накопления радионуклида в печени, на эхограмме — кистозные образования в печени. При лапароскопии выявляют поверхностные кисты в печени.

Серологическая диагностика обнаруживает специфические антитела к антигенам эхинококка (реакция непрямой гемагглютинации — РНГА — с эхинококковым антигеном, латексест).

Часто наблюдается эозинофилия крови.

Абсцессы печени

Это множественные, реже солитарные округлые образования, инфицированные бактериями, содержащие гной, продукты распада тканей; часто ограничены фиброзной оболочкой.

Могут возникать при внутрибрюшинной инфекции, сепсисе.

Пути проникновения инфекции в ткань печени: по портальной системе, через желчные протоки или контактным путем.

Клинические признаки: интоксикаций, ГМ, болезненность печени при пальпации, наличие признаков воспалительно-гнойного процесса, нарушение функциональных проб печени.

Бактериемия выявляется в 50 % случаев.

Использование УЗИ, КАТ, сканирования печени, селективной ангиографии помогает в диагностике.

При абсцессах амебной этиологии выявляются: положительная РНГА, амебные цисты в кале, специфические антитела (методами ИФА и ПЦР) в крови.

Методы диагностики при ГСМ:

1. Анамнез, объективное (физикальное) обследование больного.
2. Общий анализ крови с определением ретикулоцитов и тромбоцитов.
3. Общий анализ мочи.
4. Исследование кала на яйца глистов и простейшие.
5. Биохимический анализ крови с определением синдромов цитолиза, холестаза, гепато-целлюлярной недостаточности и иммунного воспаления.
6. Иммунограмма.
7. Определение маркеров вирусов — возбудителей гепатита.
8. Бактериологические и серологические методы исследования крови для выявления возбудителей различных инфекций.
9. Определение серологических маркeroваутоиммунного гепатита, ПБЦ;
10. Иммунофенотипирование, иммуногисто-химические исследования.
11. УЗИ органов брюшной полости с доплерографией для оценки кровотока в печени; КАТ, МРТ.

12. Сцинтиграфия печени с ^{198}Au и $^{99\text{Tc}}$.
13. Селективная ангиография печени.
14. ЭРПХГ, неэндоскопическая холангио-графия.
15. Чрескожная пункционная биопсия печени (под контролем УЗИ).
16. Лапароскопия с прицельной биопсией печени.
17. Биопсия лимфоузлов, печени, селезенки, кожи и других органов и тканей,
18. Стернальная пункция и трепанофиопсия подвздошной кости.
19. Морфологическое (гистологическое) исследование биопсийного материала; цитологическое исследование.
20. Рентгенологическое исследование легких, ЖКТ, костей.
21. Гастродуоденофиброскопия.
22. Бронхоскопия, медиастиноскопия.
23. Допплер-эхокардиография, ЭКГ.¹
24. Консультации инфекциониста, гематолога, онколога, ангиохирурга и др.

Таким образом, ГСМ является одним из наиболее часто встречающихся синдромов в клинике внутренних и инфекционных болезней. Правильный дифференциально-диагностический подход поможет врачу решить эту сложную задачу в каждом конкретном клиническом случае.

С целью облегчения диагностического поиска при СМ целесообразно выделить основных, наиболее часто встречающихся сочетаний СМ с другими клиническими синдромами:

1. СМ и боли в левом подреберье: тромбоз селезеночной вены, травма, инфаркт селезенки, подкапсульный ее разрыв, периспленит;
2. СМ и повышенная температура:
 - а) инфекционный мононуклеоз, тифо-паратифозные заболевания, сепсис, туберкулез, гис-топлазмоз и др.;
 - б) острый лейкоз, СКВ, сывороточная болезнь, острый аутоиммунный гемолиз;
 - в) бактериальный эндокардит, туберкулез, бруцеллез, малярия, сифилис, абсцесс селезенки;
 - г) нейрорлейкемические гемобластозы (лим-фосаркома, лимфогранулематоз, макрофагаль-ные опухоли), саркоидоз;
3. СМ и ГМ: гепатит, ЦП, болезнь Вильсона—Коновалова, идиопатический гемохроматоз, болезни и синдром Бадда-Киари, сердечная недостаточность;
4. СМ и ЛАП: хронический лейкоз, нелейкемический гемобластоз, саркоидоз, эндокринопатии, инфекционный мононуклеоз;
5. СМ и желтуха: поражения печени, гемолитическая анемия;
6. СМ и портальная гипертензия: поражения печени, обструкция воротной или селезеночной вены;
7. СМ и изменения периферической крови: лейкоз, гиперспленизм, ЦП, острый гепатит.

Гепатоспленомегалия синдроми(ГСМС)нинг дифференциал диагностикаси.

Бирканча касалликлар борки улар жигар ва талокни биргаликда катталашишига олиб келади. Шу синдромга гепатоспленомегалия синдроми дейилади. Бу аъзоларнинг катталашуви хар доим хам пропорционал булмайти. Хар хил патологик холатларда уларнинг катталашуви тез катта хажмларгача етиши мумкин .

Бу процесснинг сабаблари хар хил булиши мумкин, лекин механизмлари куйидагилардан иборат булиши мумкин.

1. Организмда махаллий ва системали яллигланиш ва некротик жараёнлар ривожланишига экзоген ва эндоген стимуляцияга жавоб сифатида келиб чикадиган строма, паренхима ва томирлар гиперплазияси. Бу инфекцион ва патоиммун характердаги гранулематоз процессларда кузатилади, талокда шаклли элементлар секвестрацияси ошиши кузатилади. Бунга мисол утки рва сурункали инфекциялар: виру ели гепатит, сепсис, бактериал эндокардит, сил, тиф ва паратиф, малярия, сифилис, бруцеллёз; аутоиммун касалликлар : гемолитик анемия, СКВ, саркоидоз.
2. ГСМС нинг димланиш механизми. Дарвоза, тапок , жигар вена системасидаги кон айланиш бузилишида учрайди. Бу касалликлар: Вильсон-Коновалов, тугма фиброз ва ривожланиш нуксонлари, тромбозлардаги вена обструкциясида ва Бадди-Киари синдромида(жигар венасининг обструкцияси). Юрак ва упка патологияларида, жигар ва талокда димланиш натижасида фиброваскуляр пролиферация, куп микдорда кон тупланади.
3. ГСМС нинг пролифератив ва усма механизмлари бир неча типларга булинади. Жигар ва талок эмбрионал даврда гемопоэтик аъзо хисобланади. Миело-, лимфопрлифератив касалликларда (уткир лейкозлар, хроник миелолейкоз, эритремия, хроник лимфолейкоз, миелом)экстрамедуляр кон яратиши кузатилади. Хар хил локализацияли рак метастазлари жигарда купрок талокда эса камрок булади.
4. ГСМС нинг аралаш механизми инфилтратив процессларда (гепатолентикуляр дегенерация, гемохроматоз, амилоидоз., тупланиш касаллиги, талокнинг киста ва травматик шикастланишлари) кузатилади. Бундай носпецифик процесслар талокнинг катталашувиго олиб келади. Бунинг патогенези тулик аникланмаган.

Гиперспленизм талок пульпасининг катталашуви, конга тулиши, кон хужайроларининг секвестрациясининг ошиши, талок антителоларининг ишлаб чиқарилиши, суяк кумигити таъсиридан келиб чиқади деб тушунтирилади. Бу учун бир ва икки усимтали лейко-(нейтро)-, тромбоцитопения ёки эритроцитопения хос булиши мумкин. ГСМС га диагноз куйиш учун беморда инфекциян касалликлар билан алоқада

булганми ёки утказганми, овкат ва касбий интоксикацияларга дуч келадими, гепатотоксик препаратлар қабул қилганми, зарарли одатлари борми., жигар, упка, юрак касалликларидан утказганми қаби саволлар Билан анамнез йиғилади.

ГСМС билан касалланган беморни объектив текширганда тери ва шиллак пардалар рангига(сариклик жигар касаллигиданми ёки гемолитик анемиядан, гемохроматоз) телангиоэктазиялар ва геморрой варикоз, веналар, бош суяги шаклига ва каттик танглай шаклига периферик ва вицерал лимфа тугунларига, оссалгиялар нафас аъзолари холатига, юрак кон томир системаси меъда ичак тракти, жигар ва талок улчамларига, консистенциясига, буйрак, буйрак атрофи клетчаткасига, жинсий аъзо касалликлари бор лиги хисобга олинади.

ГСМСнинг биринчи уринда жигар ва талокнинг силжишидан дифференциал диагностика қилиш керак. Бу холат унг ёки чап буйрак гипернефрома, йугон ичак ракида айниқса талок ва буйрак бурчагида, ошқозонности беги кисталари ва усмалари, жигар ва талокнинг бирламчи усмаларида булиши мумкин. Бундай вақтда шу хосилани консистенцияси, юъаси, кирралари павльпацияда аниқланади. Бунинг диагностикаси қийин булган холатда инструментал текшириш усулларидан фойдаланиш мумкин: корин бушлиги обзор рентгенографияси, жигар ва талок сцинтиграфияси ва ультратовуш текшируви, спленопортография, корин бушлиги компьютер томографияси, пневморен ёрдамидаги кутарилувчи урография, Экскретор урография лапароскопик нишонли биопсияси қаби усуллар қулланилади. Бундай бемор согайгунча врач кузатувида булиши, уни жигари ва талогини огриксиз, катталашмаган кон тахлили миелограммаси эса нормал булиши керак.

ГСМС да Гематологияни вазифаси гематологик касалликлардан дифференциал диагностикаси.

Лейкемик касалликларни миелопрлифератив гурухлари

Уткир нолимфобласт лейкозлар(ОНЛЛ), хроник миелолейкоз (ХМЛ) сублейкемик миелоз, полицитемия касалликлари қиради. ОНЛЛ учун уртача ГСМС анемия. Геморрагия, септик, оссалгик синдромлари гингивит стоматит тез прогрессияланувчи хар қандай ёшдаги касаллантириши характерли.

ХМЛ ни авж олган ва терминал босқичларида ГСМС аниқ ифодаланган булади. Спленомегалия аниқ ифодаланган. Баъзида талок улчами чанокнинг пастки полюсигача боради, медиал кираси эса урта чизиккача боради. Жигар ва талокни гистологик текширганда миелоид инфильтрация аниқланади. Касалланиш ёш ва урта ёшлиларга хос баъзан касаллик канцероген ва ионлаштирувчи нурлар таъсирида келиб чиқиши мумкин. ХМЛ да 22- жуфт хромосома Рн да бир узун елкасининг делецияси-шикастланиши характерли. Касалликнинг клиник босқичлари

куйидагилардан иборат: Бошлангич, ривожланган ва терминал(бластик криз билан)булади.

Бошлангич боскичларида ГСМС кам ифодаланган булади.унг ковурга остида , чан ковурга остида огрик, оссалгия иситма кузатилади. Усманинг экстремедуляр усиш учокларихар хил аъзо ва тукималарда кечиши Билан бирга интоксикация ва инфекция асоратлар хам булади. Бошлангич боскичларда нейтрофил лейкоцитоз ($10-12 * 10^{-9}$ г\л) чапга силжиган булади Авж олган даврда лейкоцитларимикдори ошиб кетиб миелоцитлар ва промиелоцитларгача чапга силжиган нейтрофилёз тромбоцитопения булади. Бластик криз даврида анемия, тромбоцитопения, чанга силжиган нейтрофил лейкоцитоз нейтрофиллар да ишкорий фосфатаза микдори камаяди.

Кон хосил булишида миелоид ва мегакариоцитар катор хужайралари гиперплазияси енбош суяги трепанат килинганда эса ег депоси урнини суяк эгаллаган булади. Жига рва талогт сканер килинганда препаратни жигарда тупланганлигини унинг улчами катталашганлигини талок фиксацияси йуклигини куриш мумкин.

Сублейкемик миелоз(остеомиелосклероз, идиопатик миелофиброз) панмиелоз типда пролиферацияланувчи (миелоид, мегакариоцитар) гемабластоз, бунда миелофиброз ёки остеомиелосклероз талокнинг миелоид метаплазияси, жигарнинг лейкомик инфильтрацияси кузатилади. Миелофиброз ва остеомиелосклероз патогенези тулии кмаълум эмас. Бу касалликда ГСМС жуда аник ифодаланган булади. Талокнинг катталашганлигини тусатдан гематологик(силжишлар) белгилар булмасидан 5-10 йил олдин текшириб топиш мумкин. Касаллик 10-20% холларда портал гипертензия Билан асоратланади. Купинча урикемия урикозурия , пиелонефрит, нефросклероз кузатилади.Патологик катталашган буйрак талокни силжитиши мумкин.

Гемостаз патологияси бу касаллик учун бошланишида гиперагрегацион тромботик синдром кейинчалик тромбоцитопения геморрагик асоратлари коннинг кизилунгач веналари ва меъдадан кетиши Билан характерланади. 10-15% беморларда иситма ва оссалгия синдромларикузатилади. 1ки урнини бластик криз олиш мумкин

Конт тахлилида бошланишида уртача лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения ривожланиб боради. Диагностика учун мухими булиб енбош суяги трепанобиопсиясида, бунда суяк тукумасининг фибрози, гиперплазияси ёг депосининг тулик йуколоши, гипермегакариоцитозни топиш.

Радионуклид усулда текширганда экстремедуляр эритропоз жигор ва талокда; найсимон суяк ва ясси суякларда бирдан эритропознингткамайиши ва йуколиши кузатилади.

Диагностик критериялар: миелоид металл азияли спленомегалия эритропоз, конда лейко-ва эритробластлар, миелофиброз,

остеомиелосклероз, миеломегакариоцитоз суяк кумигини текширганда топилади. Талок ва жигар секин катталашувида бемор хаёти 20-30 йилгача боради. Касаллик утки рва уткир ости ривожланганда спленомегалия иситма, анемия, тромбоцитопения асоратлари ривожланиши мумкин.

ХМЛ да иккиламчи миелофиброз ривожланади. Агар бунда спленомегалия нейтрофил лейкоцитоз феладельфия хромосомалари, миелоид катор хужайралари топилса нейтрофилларда ишкорий фосфатаза паст даражада булса ХМЛ деб диагноз куйилади.

Сублейкемик миелозни эритропения билан дифференциал диагностика килиш учун спленомегалия кам даражада гепатомегалия, суяк кумиги фибрози, аникланади. Эритропениеда анамнезида куп конглик синдроми эритропениега Карши терапиянинг эффективлиги, юкори эритроцитоз булиши характерли .

Ракли остеоосклерозни дифференциал диагностикаси. Ёнбош суягидан олинган препарат ёки суяк кумигидаги рак метастазлари, ёки бирламчи усма манбаидан олинган пунктуат ёки трепанат текширилади. Ракли остеоосклероз сут беши , упка , бронх раклари учун хос.

Миелом касаллигида уртача ГСМС авж олиш ва терминал боскичларида остеодеструкция, сийдик синдроми оксил минерал аомашинувининг бузилиши, плазмоцит хужайрали инфильтрация суяк кумиги, кон ва сийдикда парапротеин аникланади. генерализациялашган ГСМС билан биргаликда лейкемик лимфопротератив процесслар лимфа тугунларининг учокли ёки таркалган катталашуви характерли (ОЛЛ, ХЛЛ, Валденстрем- макроглобулинемияси) ва нолейкемик гемобластозлар (лимфоцитомалар, лимфосаркомалар , лимфогранулематоз) хос булиб хисобланади. ХЛЛ ни аниклаш учун Кон текширилганда абсолют лимфоцитоз лимфабластлар ва пролимфоцитлар кам % . , суяк кумиги текширилганда лимфоид инфильтрация аникланади. ХЛЛ да лимфа тугунлари биопсияси куп маълумот беради. Морфологик текшириш лимфоцитомали, лимфосаркомали, лимфогранулематозни, ХМЛни , рак метастазларини дифференциация килиб беради.

Терининг зарарланиши ва ГСМС тери лимфоцитомаларида (сезарий касаллигида, замбуругли микоз) мастоцитоз, гистиоцитоз каби касалликларда учрайди. Сезари-Лютцнер хужайраларини шу зарарланган тери лимфоид инфильтрациясидан топилишибу касалликни тасдиқлайди. Учокли ва диффуз хъарактерли мононуклеар инфильтрация «микоз» хужайрасига хос .

ГСМС билан сариклик гемолитик анемияда булади. касаллик болалар ва усмирларда учрайди. Касалликни куп учрайдиган асоратларидан - ут пуфаги пигментли тошлари камрок товон трофик яравлари учрайди. Гепатомегалия ва жигартсимптомлари булмади. Сариклар гемолитик анемияга холе булиб терининг лимон рангида, тери кичиши ,

конда эркин билирубиннинг ошиши ут пигментларини ва кислоталарини сийдикда ва конда уробилин 3-5 марта ортади. Конда ретикулоцитоз (10-50%), эритроцитлар осмотик резистентлиги пасайган, диаметри камайган (Нормада 7,2-7,5мк) калинлиги ошади, (Нормада 3,4-3,9мк). Миелограммада эритроид катор гиперплазияси куринади.

Орттирилган аутоиммун гемолитик анемия учун ГСМС билан бирга унгу ковулга ёйи остида, суякларда, бугимларда огрик, иситма, тери ва скларининг сариклиги, аутоагрессиянинг булиши (Инфекция, химик моддалар, дорилар дрон интоксикация) миелограммада интенсив эритронормабласт реакция, Кумбс синамасида антиэритроцитар антитело аникланади.

Параоксизмал тунги гемоглобинурия, (Маркиафи-Микел касаллиги)
Гемоглобинурия уртача сариклик ХМ синамасининг мусбатлиги, сахарозани камайиши, ГСМС характерли

Гемоглобинопатияларга диагноз.

Электрофорезда патологик гемоглобин булиши, Кумбс синамасинингш манфийлиги хос булиб хисобланади. Бу гарухни асосан гепатитлар ва жигар циррозлари ташкил қилади.

Утиб кетувчи ГСМС ва портал гипертензия сезилар сезилмас белгиларини утки рва сурункали актив гепатит учун характерли. Зарарланган жигар патологик белгилар, биохимик тестлар билан серртоологик ва иммунологи к курсаткичлар, радионуклид текширишлар билан аникланади.

Жигар циррозиба ГСМС доимий, стабил, жига рва таплок зич консистенциали, портал 87гипертензия хар хил ифодаланган булади. Жигар белгилари гиперспленизм, лаборато ва инструментал текширишлар олб борилади.

Вильсон - Коновалов касаллиги.

Сурункали актив гепатит ва жигар циррози симптомларига ухшашш. Бунда диагноз церулопламин микдорининг камайиши сийдик мисс экскретциясининг ошиши ва Койзер -Флешер шохсим он халкаси топилишига асоаланади.

Идиопатик гемохроматоз триада белгилари билан характерланади - меланодермия, кандли диабет ва жигар циррози. Диагноз учун зардобдаги темир микдорининг ошиши, дисферал синимасининг иусбатлиги ахамиятли. Якуний диагноз тер ива жигар бионсияси натижаларига асасланади.

Гоше касаллиги

Липидлар алмашинувининг ирсий бузилиши булиб бунда ГСМС билан Жигар функцияларининг бузилишлари булади. Тери пигментацияси Суюк узгаришларива тромбоцитопения билан геморрагик синдром куринишидаги гиперспленизм. Диагноз Гоше хужайралари топилишига асосланади.

Жигар веналари ва уларнинг шохлари обструкцияси.

Клиник жихатдан циррозга ухшаш . Диагноз қаваграфия Билан аникланади. Тало веналари тромбофлебити, травмалари, инфекциялари натижасида келиб чиқади. Талокнинг катталашауви огрик, иситма, лейкоцитозтромбозлар Билан характерланади. Кейинчалик Бадди - Киари синдроми жигар циррози булиб ривожланади.

ГСМС температура Билан келганда диагностикаси кийин. Бунда уткир инфекцион касалликларони , силни, бруцеллез., захм касалликларини инкор қилиш керак.

Системали кизил волчанка (СКВ)

ГСМС иситма фонида ривожланади. Касаллик ёш аёлларда булиб озиши, полиартрит, ва ички аъзолардаги узгаришлар Билан кечади. Диагноз Бехужайралари, антинуклеар омил топилиши Билан тасдикланади.

Ревматоид артрит.

ГСМС Билан бугимларнинг зарарланиши Фельти синдроми булади. Агар бунда буйрак зарарланиши қушилса амилоидоз ривожланади.

ГСМС юрак ишемик касалликлари, тугма ва орттирилгар пороклар консстриктив перикаддит, упканинг сурункали касалликлари да ҳам булади.

Алохида спленомегалия .

Бошка аъзолар зарарланиши булса усма табиатли булади. Бунга лимфомалар, ангиомалар ангиосаркомалар, талок киста ва гематомаларои қиради. Диагностикасида УЗИ, ангиография , сцинтиграфия муҳим. Хегглин буйича талокнинг дифференциал диагностик турлари

1. Камрок катталашади: утки рва сурункали инфекциялар, гемолитие анемия, уткир лейкоз, жигар циррози.

Уртача катталашув: Утки рва сурункали инфекциялар, портал гипертензия, СЛЛ, лимфогранулематоз

Кескин катталашув: СЛЛ сублейкемик миелоз, полицитемия, сурункали гемолитик анемия.

4. Ута катталашув: СМЛ, сублейкемик миелолейкоз, Гоше касаллиги, вицерал лейшманиёз

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	1
2. Анемический синдром	
(рус).....	2-18
3. Анемический синдром	
(узбек).....	19-25
4. Геморрагический синдром	
(рус).....	26-49
5. Геморрагический синдром (узбек).....	49-53
6. Гепатолиенальный синдром (рус)	54-80
7. Гепатолиенальный синдром (узбек)	
.....	81-87
8. Оглавление	88