

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

Наименование дисциплины	Пропедевтика внутренних болезней
Специальность	31.05.01 лечебное дело
Форма обучения	Очная

Тема 14. Методы исследования больных с заболеванием органов кроветворения.

Методические указания к практическим занятиям по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней»:
Разработаны

Ассистент кафедры

Есенева Г.А.

Обсуждены на заседании кафедры
«Пропедевтики внутренних болезней»,
зав. кафедрой

Павленко В.В.

Согласованы и рекомендованы к использованию в образовательном процессе для обучающихся по направлению подготовки (специальности) 31.05.01 Лечебное дело 2025 года набора очной формы обучения 28.05.25 (протокол №10)

Руководитель ОПОП ВО, декан факультета

Никулина Г.П.

Методические указания по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней» размещены в ЭИОС университета в авторской редакции

Тема №1. «Методы исследования больных с заболеванием органов кроветворения»

1. Учебные и воспитательные цели:

Общая цель.

Формирование алгоритма постановки диагноза заболеваний органов кроветворения. В процессе изучения темы у студента формируется необходимость углубления и расширения своего научно-творческого потенциала, научного мировоззрения для формирования высокого уровня общей и профессиональной культуры.

Частные цели.

Быть ознакомленным с понятием анемий; уметь производить тщательный опрос больного для выявления клинических проявлений клинических синдромов при патологии органов кроветворения, изучать особенности течения заболевания в зависимости от условий труда и быта, перенесенных заболеваний. В процессе изучения данной темы студент закрепляет умения и навыки физикального исследования органов кроветворения, отрабатывает алгоритм диагностики анемического синдрома, составляет план лабораторно-инструментальных исследований для определения принципов диагностики и лечения заболеваний органов кроветворения

2. Учебные вопросы занятия:

- 1.Методика проведения расспроса, общего осмотра больного с заболеваниями системы крови.
- 2.Методика пальпации лимфоузлов и селезенки, перкуссия селезенки
- 3.Классификация анемий и лейкозов.
- 4.Клиническая картина анемий и лейкозов.

3. Теоретическая часть

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ

1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

К системе органов кроветворения относятся костный мозг, селезенка, тимус и элементы лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта и других органов.Родоначальницей всех клеток является полипотентная стволовая клетка. На раннем этапе дифференцировки образуются две так называемые клетки, одна из которых является предшественницей лимфо- и плазмцитопоза, а другая - всех миелоидных элементов, т.е. моноцитарного, гранулоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного ростков. При этом созревание моноцитов, нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов осуществляется в костном мозге, а клеток лимфоидного ростка и плазмцитопоз - в лимфоидных органах.

2. РАССПРОС

Жалобы. При наличии анемического синдрома к общим жалобам относятся такие симптомы, как немотивированная слабость, легкая утомляемость, головокружение, одышка при физической нагрузке, а также сердцебиение, теряется трудоспособность. Однако эти же симптомы могут встречаться при лейкозах и миелоидной гипоплазии (аплазии). При острых и обильных кровотечениях (например, желудочно-кишечное) внезапно появляются резкая слабость, головокружение, возникают обморочные состояния.

Лихорадка сопровождает многие заболевания системы крови. Субфебрильная лихорадка отмечается при гемолитических и В₁₂-дефицитной анемиях, поскольку продукты распада эритроцитов обладают пирогенным эффектом. Фактически при всех видах анемий из-за компенсаторного повышения обмена веществ может наблюдаться субфебрильная лихорадка. Умеренная и высокая температура нередко отмечается при острых и хронических лейкозах (в основном при лейкемических формах). Ее причина

заключается в массовом распаде лейкоцитов, при котором высвобождается большое количество пуриновых оснований, оказывающих пирогенное воздействие. Из-за эндогенной интоксикации и высокой лихорадки всегда при гемобластозах отмечается повышенная потливость. Дополнительно, к выше сказанному, температура может быть следствием некротически-язвенных процессов и присоединения вторичной инфекции, столь частых при лейкозах, особенно острых и в терминальной стадии хронических. Следует отметить, что при лимфогранулематозе лихорадка имеет волнообразный характер с постепенными, на протяжении 8—15 дней, повышением и затем снижением.

Кожный зуд относится к частым жалобам больных. Мучительный кожный зуд может быть частым проявлением лимфогранулематоза, являясь первым признаком болезни, в то время как другие признаки заболевания могут отсутствовать. Кожный зуд встречается также при эритремии и хроническом лимфолейкозе.

При многих заболеваниях системы больные теряют аппетит, худеют. Резкое похудание доходящее до кахексии встречается при хронических лейкозах и злокачественных лимфомах, например при лимфогранулематозе, лимфосаркоматозе и др. Для В₁₂-дефицитной анемии характерно ощущение жжения кончика языка и его краев. При железодефицитной анемии, особенно при так называемом раннем и позднем хлорозе, нередко наблюдается извращение вкуса (больные охотно едят мел, глину, землю, уголь—*pica chlogotica*), а также обоняния (больным нравится запах эфира, бензина и других пахучих веществ с неприятным запахом).

Геморрагические диатезы, миелоапластический синдром и лейкозы сопровождаются повышенной кровоточивостью: спонтанно или под влиянием незначительных причин (давление, легкие ушибы) появляются геморрагические высыпания на коже и слизистых оболочках, наблюдаются кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, легких, почек, матки. При гемофилии и передозировке антикоагулянтов малейшие травмы кожи и слизистых оболочек вызывают длительно не останавливающиеся кровотечения.

Заболевания, при которых наблюдаются усиленная пролиферация клеток костного мозга и его гиперплазия (например, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, эритремия), нередко сопровождаются болями в костях, особенно в плоских. Эти боли могут быть спонтанными, но лучше выявляются при давлении на кость или легком поколачивании по ней. При остром лейкозе очень часто бывают боли в горле при глотании, возникающие в результате развития некротически-язвенной ангины.

При многих заболеваниях возникают сильные боли в левом подреберье, обусловленные вовлечением в патологический процесс селезенки. При быстром увеличении селезенки и перерастяжении ее капсулы (сердечная декомпенсация, тромбоз селезеночной вены) боли тупые. Резкое увеличение селезенки, например при хроническом миелолейкозе (и некоторых формах цирроза печени), сопровождается ощущением тяжести и распираания в левом подреберье. Резкие боли возникают при перисплените; они усиливаются при глубоком дыхании и кашле. Однако наиболее сильные боли возникают при массивных инфарктах селезенки, перекруте ее ножки в случае подвижной селезенки и разрыве ее. При значительном увеличении селезенки разрыв ее может возникнуть даже при небольшой травме.

Большое увеличение печени, например вследствие миелоидной или лимфоидной метаплазии при хронических лейкозах, может быть причиной ощущения тяжести и болей в правом подреберье. Боли в правом подреберье типа колики нередко наблюдаются при гемолитических анемиях; их причиной являются пигментные камни в желчном пузыре и протоках, образующиеся вследствие резкой гипербилирубинемии и повышенного выделения печенью желчных пигментов.

История настоящего заболевания. Следует выяснить общее состояние больного в период, предшествовавший развитию болезни, а также предполагаемые причины заболевания. Нужно установить, когда впервые появились те или иные из указанных

симптомов, тщательно изучить динамику заболевания, узнать, не производились ли в прошлом исследования крови и каковы были результаты этих исследований. Наконец, следует установить характер проводившегося в прошлом лечения и его эффективность.

История жизни. Учитывается неправильный режим, недостаточное пребывание на свежем воздухе, однообразное неполноценное питание с недостаточным содержанием в пище витаминов, что в конечном итоге может вызвать анемию. Часто причиной поражения кроветворной системы являются острые и хронические интоксикации на производстве солями ртути, соединениями свинца, фосфора и др., а также лучевые поражения, полученные вследствие несоблюдения правил техники безопасности.

Много ценных сведений для выяснения этиологии болезни может дать расспрос больного о перенесенных ранее заболеваниях. Так болезни многих органов, которые могут осложняться явными или скрытыми кровотечениями (например, опухоли и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, бронхоэктазы, туберкулез легких и др.), могут быть причиной развития анемии. Атрофия слизистой оболочки желудка и его оперативное удаление, даже частичное (резекция), могут нарушить усвоение организмом железа и витамина В₁₂ — факторов, необходимых для нормального эритропоэза. Хронические заболевания печени нередко сопровождаются геморрагическим синдромом вследствие нарушения продукции ряда факторов свертывания, в частности протромбина и фибриногена. Тяжелая анемия может возникнуть на фоне хронических заболеваний почек, сопровождающихся почечной недостаточностью. Наконец, длительный бесконтрольный прием больными по поводу тех или иных заболеваний некоторых лекарств, таких, как амидопирин, бутадиион, левомецетин, сульфаниламиды, цитостатики и др., может привести к подавлению функции костного мозга, способствовать возникновению гемолитической или апластической анемии и геморрагического синдрома.

Ряд заболеваний системы крови передается по наследству, например некоторые виды гемолитических анемий, гемофилия. Поэтому очень тщательно следует расспросить больного о состоянии здоровья всех его родственников, обратив особое внимание на наличие или отсутствие у них признаков анемизации или повышенной кровоточивости.

3. Физические методы исследования ОСМОТР

Прежде всего осмотр позволяет определить как общее состояние больного, так и состояние его сознания. Крайне тяжелое бессознательное состояние наблюдается в терминальных стадиях многих заболеваний системы крови: при прогрессирующих анемиях, миелоидной аплазии, лейкозах.

Осмотр кожи и слизистых оболочек проводят при рассеянном дневном свете. Обращают внимание на их окраску: для анемий характерна бледность кожи и видимых слизистых оболочек, причем при разных видах малокровия их оттенок нередко бывает различным. Так, при ювенильном хлорозе кожа имеет «алебастровую бледность», в ряде случаев с зеленоватым оттенком. При В₁₂-дефицитной анемии кожа слегка желтоватая, восковидная. При гемолитических анемиях желтушность кожи и видимых слизистых оболочек бывает более выраженной; следует иметь в виду, что легкая желтушность легче всего обнаруживается на склерах. Бледность кожи не всегда является достоверным признаком анемизации, так как может быть обусловлена анатомическими особенностями кожи (глубокое залегание сосудов), спазмом периферических сосудов (коллапс, нефрит) и рядом других факторов. Кроме того, бледность кожи может маскироваться ее гиперпигментацией, например при загаре. Поэтому более доказательным признаком анемизации является бледность слизистых оболочек; легче всего определить побледнение конъюнктивы верхнего и нижнего век. При хронических лейкозах кожа приобретает землисто-серый оттенок. Для эритремии характерен «полнокровный» вишнево-красный цвет кожи, особенно выраженный на лице, шее и кистях рук.

При геморрагических диатезах на коже и слизистых оболочках появляются кровоизлияния в виде пятен различной величины и формы — от мелкоочечных (петехий) до более крупных (пурпура, экхимозы); наиболее крупные кровоизлияния носят название кровоподтеков. Вначале геморрагические высыпания имеют красный цвет, затем, по мере превращения гемоглобина в местах кровоизлияний в биливердин, билирубин и другие различным образом окрашенные продукты его окисления, цвет высыпаний меняется на вишнево-синий, зеленый, желтый, пока постепенно они не исчезнут. В отличие от высыпаний воспалительного происхождения и телеангиэктазий геморрагические пятна при надавливании на них не пропадают.

При осмотре следует обращать внимание на состояние трофики кожных покровов. При железодефицитных анемиях отмечается сухость кожи, иногда ее шелушение. Волосы становятся ломкими, секутся.

Характерные для ряда заболеваний кроветворной системы изменения можно выявить при осмотре полости рта. Так, при В 12-дефицитной анемии наблюдается резкая атрофия сосочков языка, вследствие чего поверхность его делается очень гладкой, как бы лаковой (хантеровский глоссит); быстро прогрессирующее разрушение зубов и воспаление слизистой оболочки вокруг шеек зубов—альвеолярная пиорея—нередко обнаруживаются у больных железодефицитной анемией. При острых лейкозах одними из наиболее частых симптомов являются некротически-язвенная ангина и стоматит.

При некоторых видах лейкозов уже при осмотре могут быть обнаружены регионарные припухания на шее, над ключицами и в подмышечных впадинах, в паховых областях, реже—в других местах, обусловленные значительным увеличением соответствующих лимфатических узлов, что подтверждается пальпацией. Выбухание в левой половине живота может наблюдаться при значительном увеличении селезенки (например, при хроническом миелолейкозе), что также подтверждается пальпацией.

Пальпация

У больных с подозрением на лейкоз или на некоторые виды анемии с помощью пальпации исследуют костную систему: надавливание на плоские кости или эпифизы трубчатых костей (а также постукивание по ним) при значительной гиперплазии костного мозга оказывается болезненным.

Однако более ценные данные для диагностики дает **пальпация лимфатических узлов и селезенки**. В норме периферические лимфатические узлы представляют собой округлые или овальные образования размером от 5 до 20 мм, не выступают над уровнем кожи и поэтому не выявляются при осмотре. Однако некоторые лимфатические узлы можно пропальпировать и у здорового человека (подчелюстные, подмышечные и паховые). Они сравнительно небольшие, мягкой консистенции, безболезненные, умеренно подвижные и не спаяны друг с другом и с кожей. Пальпируют подъязычные, подчелюстные, передние и задние шейные, затылочные, околоушные, надключичные, подключичные, подмышечные, локтевые, паховые лимфоузлы. Пальпацию проводят кончиками пальцев, проводя ими скользящие круговые движения в области предполагаемой локализации данной группы и по возможности прижимая их к более плотным образованиям (костям, мышцам). Пальпируя лимфоузлы обращают внимание на их размеры, форму, консистенцию, болезненность, подвижность, сращение между собой и с окружающими тканями, состояние кожи над лимфатическими узлами. Наиболее значительное увеличение лимфатических узлов наблюдается при лимфолейкозе, лимфогранулематозе и лимфосаркоме. Для этих заболеваний характерна системность, множественность поражения лимфатических узлов: если вначале обычно бывают поражены лимфатические узлы какой-нибудь одной группы, то затем в процесс вовлекаются лимфатические узлы других групп, причем не только поверхностные, но и расположенные в глубине — в средостении, брюшной полости. Следует иметь в виду, что причиной увеличения лимфатических узлов могут быть не только заболевания системы

крови, но и некоторые другие болезни, такие, как туляремия, туберкулез, метастазы рака и др.

Увеличенные лимфатические узлы при лейкозах и злокачественных лимфомах безболезненны, никогда не спаиваются с кожей, не нагнаиваются и не образуют свищей в отличие от их поражения другой этиологии, в частности туберкулезной. При лимфолейкозе они эластически-тестоватой консистенции, при лимфогранулематозе и особенно при лимфосаркоме — плотны, спаяны между собой и образуют конгломераты, иногда достигающие огромной величины (до 15—20 см в диаметре).

Пальпация селезенки проводится в положении больного лежа на спине или на правом боку. В первом случае больной лежит на койке с низким изголовьем, его руки вытянуты вдоль туловища, ноги также вытянуты. Во втором случае больного укладывают на правый бок, голова его несколько наклонена вперед к грудной клетке, левая рука, согнутая в локтевом суставе, свободно лежит на передней поверхности грудной клетки, правая нога вытянута, левая—согнута в коленном и тазобедренном суставах. В этом положении достигается максимальное расслабление брюшного пресса и селезенка ближе смещается кпереди. Все это облегчает ее определение пальпацией даже при незначительном увеличении. Врач сидит справа от больного лицом к нему. Левая рука врача располагается на левой половине грудной клетки больного между VII и X ребрами по подмышечным линиям и несколько сдавливает ее, ограничивая ее движения при дыхании. Правая рука врача со слегка согнутыми пальцами располагается на переднебоковой поверхности брюшной стенки больного у края левой реберной дуги, у места соединения с ней конца X ребра, или, если данные осмотра и предварительной перкуссии позволяют заподозрить увеличение селезенки, у предполагаемого расположения ее передненижнего края. Во время вдоха кожа сдвигается вниз. Затем на выдохе больного правая рука врача погружается в глубь брюшной полости, образуя карман; далее врач предлагает больному сделать глубокий вдох. В момент вдоха, если селезенка доступна пальпации и она проводится правильно, селезенка, смещаясь вниз опускающейся дифрагмой, своим передненижним краем приближается к пальцам правой руки врача, упирается в них и при дальнейшем своем движении проскальзывает под ними. Этот прием повторяют несколько раз, стараясь исследовать весь доступный пальцам край селезенки. При пальпации селезенки обращают внимание на ее размеры, болезненность, плотность (консистенцию), форму, подвижность, определяют наличие вырезок на переднем крае.

Характерные для селезенки одна или несколько вырезок на переднем крае определяются при большом ее увеличении. Они позволяют отличить селезенку от других увеличенных органов брюшной полости, например левой почки. При значительном увеличении селезенки удается также исследовать ее переднюю поверхность, выходящую из-под края реберной дуги.

В норме селезенка не прощупывается. Она становится доступной пальпации лишь при значительном ее опущении (редко— при крайней степени энтероптоза), а чаще всего при увеличении. Увеличение селезенки наблюдается при некоторых острых и хронических инфекционных заболеваниях (брюшной и возвратные тифы, болезнь Боткина, сепсис, малярия и др.), циррозах печени, тромбозе или сдавливании селезеночной вены, а также при многих заболеваниях кроветворной системы (гемолитические анемии, тромбоцитопеническая пурпура, острые и хронические лейкозы). Значительное увеличение селезенки носит название спленомегалии. Наиболее значительное увеличение селезенки наблюдается в конечной стадии хронического миелолейкоза, при котором она нередко занимает всю левую половину живота, а своим нижним полюсом уходит в малый таз.

При острых инфекционных заболеваниях плотность селезенки невелика; особенно мягка, тестоватой консистенции селезенка при сепсисе. При хронических инфекционных

заболеваниях, циррозах печени и лейкозах селезенка становится плотной; очень плотна она при амилоидозе.

При большинстве заболеваний селезенка при пальпации безболезненна. Она становится болезненной при её инфаркте, перисплените, а также при быстром увеличении из-за растяжения капсулы, например при застое в ней венозной крови при тромбозе селезеночной вены. Поверхность селезенки обычно ровная, неровность ее края и поверхности определяется при перисплените и старых инфарктах (имеются втяжения), бугристость ее поверхности наблюдается при сифилитических гуммах, эхинококке, кистах и крайне редко встречающихся опухолях селезенки.

Подвижность селезенки обычно довольно значительная; она ограничивается при перисплените. Резко увеличенная селезенка при дыхании остается неподвижной, однако ее обычно все же удается смещать рукой во время пальпации.

Нередко при лейкозах увеличивается не только селезенка, но и печень (вследствие метаплазии), которая также исследуется пальпацией.

Перкуссия

При исследовании системы кроветворных органов перкуссия имеет ограниченное значение, — она используется лишь для ориентировочного определения размеров селезенки. Вследствие того что селезенка окружена полыми органами (желудок, кишечник), содержащими воздух и дающими при перкуссии громкий тимпанический звук, точно определить ее размеры и границы этим методом нельзя. Перкуссия проводится в положении больного стоя или лежа на правом боку. В норме селезеночная тупость определяется между IX и XI ребрами. Селезенка имеет овальную и удлинненную форму, ее длинная ось совпадает с ходом X ребра. Палец-плексиметр устанавливают у края левой реберной дуги перпендикулярно X ребру. Перкуссию слабой силы ведут непосредственно по X ребру вначале от левой реберной дуги по направлению к позвоночнику, а затем от задней подмышечной линии по направлению вперед. При появлении притупления перкуторного звука отмечают две границы длинной оси (длинник) селезенки. Из середины длинника селезенки восстанавливают перпендикулялы к X ребру и перкутируют по ним, определяя таким образом поперечник селезенки. В норме длинник селезенки, располагающийся по X ребру, составляет 6-8 см, а поперечник - 4-6 см.

Аускультация

Аускультация применяется при исследовании селезенки: при перисплените над областью ее расположения выслушивается шум трения брюшины.

4. Лабораторные и инструментальные методы исследования Морфологическое исследование крови.

Широко применяемое в клинике морфологическое исследование крови носит название общего клинического. Анализ этот включает изучение количественного и качественного состава форменных элементов крови: определение числа эритроцитов и содержания в них гемоглобина, определение общего числа лейкоцитов и соотношение отдельных форм среди них, определение числа тромбоцитов. У некоторых больных в зависимости от характера заболевания производят дополнительные исследования: подсчет ретикулоцитов, формулы тромбоцитов и др.

Развитие гематологии в последние годы привело к пересмотру существующего много десятилетий представления о ретикулярной клетке как источнике всех клеточных элементов крови. В настоящее время схему кроветворения представляют следующим образом.

Первый класс полипотентных клеток-предшественников представлен стволовой кроветворной клеткой. Стволовые клетки обладают способностью к самоподдержанию, быстрой пролиферации и дифференцировке.

Второй класс частично детерминированных полипотентных клеток-предшественников представлен предшественниками лимфопоэза и гемопоэза; их возможности к самоподдержанию ограничены; эти клетки находятся в костном мозге.

Третий класс унипотентных клеток-предшественников включает колониеобразующие в культуре клетки (предшественники гранулоцитов и моноцитов), эритропоэтинчувствительные клетки, клетки-предшественники В-лимфоцитов и клетки-предшественники Т-лимфоцитов.

В *четвертый класс* входят морфологически распознаваемые пролиферирующие клетки, в *пятый класс*—созревающие, а последний *шестой, класс* состоит из зрелых клеток с ограниченным жизненным циклом. Обычно в периферическую кровь поступают в основном клетки шестого класса.

Клеточный состав крови здорового человека довольно постоянен, поэтому различные изменения его могут иметь диагностическое значение. Однако небольшие колебания можно наблюдать и в течение дня под влиянием приема пищи, физической нагрузки и др. Чтобы устранить влияние этих факторов, кровь для повторных анализов лучше брать при одинаковых условиях.

Взятие крови.

Исследование крови начинают с одномоментного получения образцов крови для всех производимых исследований. Кровь берут из IV пальца левой руки. Палец дезинфицируют путем протирания ватой, смоченной смесью спирта с эфиром. Прокол производят иглами-скарификаторами. Укол делают сбоку в мякоть первой фаланги на глубину 2,5—3 мм. Кровь должна поступать свободно, так как при сильном надавливании к ней примешивается тканевая жидкость, снижающая точность исследования. Первую каплю стирают сухой ватой.

Определение гемоглобина.

Существуют три основные группы методов определения гемоглобина: колориметрические (нашедшие самое широкое применение в практической медицине), газометрические и по содержанию железа в гемоглобиновой молекуле.

Пределы колебаний концентрации гемоглобина у здоровых людей: у женщин 120—140 г/л, у мужчин 130—160 г/л.

Подсчет эритроцитов.

Нормальное число эритроцитов у женщин $3,9—4,7 \cdot 10^{12}$, у мужчин $4—5 \cdot 10^{12}$ в 1 л крови.

Зная число эритроцитов в крови и содержание в ней гемоглобина, можно высчитать, в какой мере им насыщен каждый эритроцит. Есть разные способы установления этой величины. Первый—вычисление цветового показателя. Это условная величина, выводимая из соотношения гемоглобина и числа эритроцитов. Ее высчитывают, деля утроенное число граммов гемоглобина на три первые цифры числа эритроцитов. В норме эта величина приближается к 1. Число меньше единицы, указывает на недостаточное насыщение эритроцита гемоглобином; число, большее 1, встречается в тех случаях, когда эритроциты имеют объем больше нормального. Перенасыщения гемоглобином не бывает; нормальный эритроцит насыщен им до предела.

В настоящее время в соответствии со стремлением выразить константы крови в абсолютных величинах вместо цветового показателя высчитывают весовое содержание гемоглобина в эритроцитах. Определив содержание гемоглобина в 1 л, делят его на число эритроцитов в том же объеме. В норме 1 эритроцит содержит 33 нг гемоглобина.

Подсчет лейкоцитов.

Нормальное содержание лейкоцитов 4000—9000 в 1 мкл, или $4,0—9,0 \cdot 10^9$ в 1 л крови.

Лейкоцитарную формулу подсчитывают в окрашенных мазках. Для различения клеток крови прибегают к дифференциальной окраске. Наиболее широко применяется окраска по Романовскому—Гимзе.

Лейкоцитарной (нейтрофильной) формулой называют процентное соотношение отдельных форм лейкоцитов крови. Лейкоциты являются элементом крови, быстро

реагирующим на различные внешние воздействия и изменения внутри организма. Поэтому сдвиги в лейкоцитарной формуле имеют большое диагностическое значение. Однако индивидуальные колебания состава лейкоцитов довольно велики, вследствие чего при сопоставлении с нормой приходится ориентироваться не на средние величины, а на пределы нормальных колебаний. Оценивая состав лейкоцитов, нужно иметь в виду, что изменения процентных соотношений могут дать неправильное представление о происходящих в крови сдвигах. Так, увеличение абсолютного содержания в крови какого-то одного вида клеток ведет к снижению процента всех других клеточных элементов. Обратная картина наблюдается при уменьшении абсолютного содержания одного из видов клеток крови. Правильное суждение дают не относительные (процентные), а абсолютные величины, т. е. содержание данного вида клеток в 1 мкл, а согласно системе СИ—в 1 л крови.

Уже одно общее количество лейкоцитов может иметь большое диагностическое значение, так как выявляет состояние кроветворных органов или их реакцию на вредные воздействия. Увеличение числа лейкоцитов—*лейкоцитоз*—является результатом активизации лейкопоэза, уменьшение их числа— *лейкопения*—может зависеть от угнетения кроветворных органов, их истощения, повышенного распада лейкоцитов под действием антилейкоцитарных антител и т. д.

Наиболее изменчивой группой лейкоцитов являются нейтрофилы, число которых возрастает при многих инфекциях, интоксикациях и распаде тканей. Характерным для активного нейтропоэза является не только увеличение общего числа нейтрофилов в крови, но и появление в ней незрелых форм: увеличивается число палочкоядерных, появляются юные нейтрофилы, иногда даже миелоциты. Такое омоложение состава нейтрофилов носит название сдвига влево, потому что в этом случае в обычной записи состава нейтрофилов в лейкоцитарной формуле на лабораторном бланке слева направо увеличиваются числа на левой ее стороне. Различают регенераторный и дегенераторный левые сдвиги нейтрофилов. При первом отмечаются описанные выше изменения, при втором в отсутствие лейкоцитоза наблюдается увеличение числа только палочкоядерных форм с дегенеративными изменениями в нейтрофилах (вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядра и др.). Регенераторный сдвиг свидетельствует об активной защитной реакции организма, дегенераторный—об отсутствии таковой. Защитная роль нейтрофилов состоит в их фагоцитарной функции, бактерицидном действии и выделении протеолитических ферментов, способствующих рассасыванию некротизированных тканей и заживлению ран.

Наиболее часто регенераторный сдвиг появляется при наличии какого-либо воспалительного процесса или очага некроза. Очень резкий сдвиг влево до промиелоцитов и даже миелобластов при значительном лейкоцитозе носит название *лейкемоидной реакции*. Уменьшение числа нейтрофилов — *абсолютная нейтропения*—возникает при угнетающем костный мозг воздействии токсинов некоторых микробов (возбудители брюшного тифа, бруцеллеза и др.) и вирусов, ионизирующей радиации, ряда лекарственных препаратов.

Увеличение абсолютного числа лимфоцитов (лимфоцитоз) встречается реже. Оно наблюдается в период выздоровления от острых инфекционных заболеваний, при инфекционном мононуклеозе, инфекционном лимфоцитозе, лимфолейкозе, краснухе, бруцеллезе, тиреотоксикозе. Гораздо чаще лимфоцитоз оказывается только относительным, связанным с уменьшением числа нейтрофилов, так же как относительная лимфопения при увеличении числа нейтрофилов. Абсолютная лимфопения встречается при лучевой болезни, системных поражениях лимфатического аппарата: лимфогранулематозе, лимфосаркоме.

Эозинофилы находятся в крови в относительно небольшом количестве, но число их возрастает, иногда очень значительно, при аллергических процессах (сывороточная болезнь или бронхиальная астма), глистных инвазиях, зудящих дерматозах.

Эозинофилию при аллергических процессах связывают с ролью эозинофилов в устранении возникающих при этих реакциях токсических продуктов. Уменьшение эозинофилов (эозинопения) вплоть до полного исчезновения наблюдается при сепсисе, тяжелых формах туберкулеза, тифах, тяжелых интоксикациях.

Базофилы являются носителями важных медиаторов тканевого обмена. При сенсibilизации организма число их увеличивается, при повторном введении аллергена — резко падает в результате их распада.

Увеличение числа **моноцитов** (моноцитоз) служит показателем развития иммунных процессов. Оно встречается при ряде хронических заболеваний (туберкулез, малярия, висцеральный лейшманиоз, сифилис) и при инфекционном мононуклеозе. Моноцитопения наблюдается иногда при тяжелых септических, гипертонических формах брюшного тифа и других инфекциях.

Кроме перечисленных клеток, в нормальной крови редко, а при заболеваниях часто могут встретиться *плазматические клетки*. Число этих клеток увеличивается при некоторых инфекционных заболеваниях, раневом сепсисе, гипернефроме, миеломной болезни и др. Роль их состоит, по-видимому, в выработке гамма-глобулинов.

При подсчете лейкоцитарной формулы обращают внимание не только на количественные сдвиги в ней, но и на качественные изменения форменных элементов. Выше уже говорилось о дегенеративных изменениях лейкоцитов. При тяжелых интоксикациях зернистость нейтрофилов становится обильной, крупной, интенсивно окрашенной и носит название токсической (или токсогенной). Иногда в мазках крови обнаруживаются расплывчатые пятна, окрашенные, подобно ядерному веществу лейкоцитов. Это так называемые тени Боткина—Гумпрехта: остатки ядерного хроматина, свидетельствующие о повышенной хрупкости лейкоцитов, приводящей к их распаду—лейкоцитолиту, встречаются тени Боткина -Гумпрехта при хроническом лимфолейкозе.

В тех же мазках оценивают и эритроциты. Обращают внимание на их величину, форму, окраску и клеточные включения. Нормальные эритроциты имеют на мазке круглую форму, диаметр их колеблется в пределах 6—8 мкм, средний диаметр равен 7,2 мкм. При анемиях различного характера величина эритроцитов нередко меняется. Изменение размеров касается обычно не всех эритроцитов одинаково, появление эритроцитов разной величины носит название анизоцитоза. Преобладание малых эритроцитов — микроцитоз (менее 7,0 мкм в диаметре) — характерно для железодефицитных анемий; при расстройстве гемопоэтической функции печени возникает макроцитоз (более 9 мкм в диаметре); при недостатке в организме витамина В₁₂ (В₁₂-дефицитная анемия) в крови появляются *мегалоциты*—крупные (более 12 мкм) овальные безъядерные гиперхромные эритроциты, образующиеся при созревании мегалобластов. При патологических условиях созревания эритроцитов наряду с анизоцитозом отмечается изменение их формы—*пойкилоцитоз*: помимо круглых, появляются эритроциты овальной, грушевидной формы и др. При недостаточном насыщении эритроцитов гемоглобином (цветовой показатель <0,85) они слабо воспринимают окраску, становятся *гипохромными*, при дефиците витамина В₁₂ они интенсивно окрашены — *гиперхромны* (цветовой показатель >1). Вполне зрелый эритроцит оксифиллен, т. е. окрашен в розовый цвет. Недозревший эритроцит *полихроматофилен*. Такие эритроциты при суправитальной окраске выявляются как *ретикулоциты*. В нормальной крови полихроматофильные эритроциты встречаются в небольшом количестве—единичные на 1000 эритроцитов. Так как они менее заметны, чем ретикулоциты, для учета молодых, только что поступивших в кровь клеток прибегают к подсчету ретикулоцитов. Значение этого исследования состоит в том, что число ретикулоцитов в крови указывает на степень активности костного мозга. В норме это число равно 2—10 на 1000 эритроцитов. При кровопотерях, гемолизе эритропоэз в нормальном костном мозге активизируется, и число ретикулоцитов в нем и в периферической крови возрастает. Отсутствие такого увеличения говорит о понижении функции костного мозга и, наоборот, ретикулоцитоз при отсутствии анемии говорит о

скрытых, но хорошо компенсированных потерях крови. Большой ретикулоцитоз наблюдается и при эффективном лечении В₁₂-дефицитной анемии.

При недостаточности эритропоэтической функции костного мозга из него вымываются в кровь и более незрелые, «ядерные» (еще содержащие ядра), элементы красной крови— *нормобласты*, *эритробласты*. При созревании эритроцитов в патологических условиях могут сохраняться остатки ядра в виде «*телец Жолли*»— круглых хроматиновых образований диаметром 1—2 мкм, красящихся в вишнево-красный цвет, и «*колец Кебота*» красного цвета, которые имеют вид колец, восьмерки и др.; их считают остатками оболочки ядра. Встречаются они преимущественно при В₁₂-дефицитной анемии.

Тромбоциты имеют диаметр 1,5—2,5 мкм. Число их в норме 180,0—320,0·10³ в 1 л (180 000—320 000 в 1 мкл) крови. При значительном уменьшении числа тромбоцитов— *тромбоцитопении*— отмечается склонность к кровоточивости. Критической цифрой, при которой наступает геморрагия, считают 30·10³ в 1 л (или 30 000 в 1 мкл). Тромбоцитопения встречается при поражении костного мозга инфекционными возбудителями, некоторыми медикаментами, ионизирующей радиацией и при аутоиммунном процессе, *тромбоцитоз*—после кровотечений, при полицитемии, злокачественных новообразованиях.

При некоторых заболеваниях кроветворных органов подсчитывают тромбоцитарную «формулу». Различают тромбоциты юные, зрелые, старые, отличающиеся по величине, форме, окраске, структуре; иногда появляются и дегенеративные их формы.

Изменения морфологического состава крови должны использоваться при постановке диагноза заболевания не изолированно, а обязательно в комплексе с другими данными исследования больного.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Оседание эритроцитов раньше несколько неточно называли реакцией оседания эритроцитов (РОЭ), хотя никакой реакции здесь не происходит. В токе крови эритроциты, несущие отрицательный заряд, взаимно отталкиваются, что препятствует их склеиванию. Вне кровеносных сосудов в крови, предохраненной от свертывания каким-либо антикоагулянтом и набранной в вертикально стоящий сосуд, эритроциты начинают оседать под влиянием силы тяжести, а затем происходит их агломерация— соединение в группы, которые вследствие большей силы тяжести оседают быстрее. Агломерации способствуют некоторые белковые компоненты плазмы (глобулины, фибриноген) и мукополисахариды, поэтому процессы, приводящие к увеличению их содержания в крови, сопровождаются ускорением оседания эритроцитов. Оно наблюдается при большинстве воспалительных процессов, инфекциях, злокачественных опухолях, коллагенозах, нефрозах, распаде тканей и в известной мере пропорционально тяжести поражения. Для некоторых заболеваний характерно отсутствие ускорения оседания эритроцитов в начальном периоде болезни (эпидемический гепатит, брюшной тиф) или замедление его (сердечная недостаточность).

Оседание эритроцитов редко служит самостоятельным диагностическим симптомом, но позволяет судить об активности процесса. Особое значение ему придают в этом смысле при туберкулезе, ревматизме, коллагенозах. СОЭ не всегда меняется параллельно другим показателям активности. Так, например, она запаздывает по сравнению с лейкоцитозом и повышением температуры при аппендиците или инфаркте миокарда и нормализуется медленнее их. Нормальная СОЭ не исключает заболевания, при котором она обычно увеличена; наряду с этим повышения СОЭ не бывает у здоровых людей. Норма для мужчин 2—10 мм/ч, для женщин—2—15 мм/ч.

Функция кроветворных органов

Морфологический состав крови не всегда в достаточной мере отражает изменения, происходящие в кроветворных органах. Так, например, при алейкемической форме лейкоза клеточный состав крови почти не нарушен, несмотря на значительные изменения

костного мозга. С целью прижизненного его изучения М. И. Аринкин предложил в 1928 г. стерильную пункцию. Благодаря технической простоте и малой травматичности этот метод применяется теперь почти у всех страдающих заболеваниями кроветворной системы. Для этой цели используется игла Кассирского. Это короткая толстостенная игла с мандреном и щитком, предохраняющим от слишком глубокого проникновения иглы. После анестезии кожи, подкожной клетчатки и надкостницы сначала производят прокол мягких тканей над телом грудины на уровне второго-третьего межреберий (или над ее рукояткой), затем, поставив щиток на расстояние 5 мм от поверхности кожи, прокалывают наружную пластинку грудины. Рука получает ощущение провала иглы. Вынув мандрен, к игле присоединяют сухой 10—20-граммовый шприц и насасывают в него примерно 0,5—1 мл костного мозга, который выливают на часовое стекло. В случае приготовления мазков из полученной кровянистой массы клетки костного мозга оказываются смешанными с неизвестным количеством крови, что не дает ясного представления о составе костного мозга. Поэтому фильтровальной бумагой или легким наклоном часового стекла отделяют кровь и, отыскав мелкие крупинки костного мозга, осторожным раздавливанием и размазыванием их готовят мазки. После окраски и фиксации по Романовскому—Гимзе в них подсчитывают не менее 500 ядродержащих элементов и выводят миелограмму.

Пунктат костного мозга может выявить нарушение созревания клеток—увеличение числа молодых форм или преобладание первичных недифференцированных элементов; нарушение соотношений между клетками красного и белого ряда, изменение общего количества клеток, появление патологических форм и т. д. Помимо грудины, костный мозг можно извлекать и из других костей, например из подвздошной. Более точные сведения о составе костного мозга дает трепанобиопсия. Специальную иглу-троакар вводят в гребешок подвздошной кости и вырезают столбик ее с костномозговой тканью, из которого делают гистологические препараты. В них сохраняется структура костного мозга, а отсутствие примеси крови позволяет оценить его клеточный состав и выявить очаговые и диффузные изменения в нем.

Нередко прибегают к пункции увеличенных лимфатических узлов, дающей возможность определить характер изменений их клеточного состава и уточнить диагноз ряда системных заболеваний лимфатического аппарата— лимфолейкоза, лимфогранулематоза, лимфосаркоматоза, обнаружить метастазы опухолей и др. Более точные данные можно получить с помощью биопсии лимфатического узла. Пункцию производят без анестезии, простой инъекционной иглой, надетой на 10-граммовый шприц. Из полученного пунктата делают мазки. Такова же техника пункции селезенки. Ее производят при задержке дыхания на высоте вдоха во избежание травмы селезенки при дыхательных движениях. Комплексное изучение клеточного состава костного мозга, селезенки и лимфатических узлов позволяет выяснить взаимоотношения между этими отделами кроветворной системы, выявить наличие экстрамедуллярного (внекостномозгового) кроветворения, появляющегося при некоторых поражениях костного мозга.

Исследование геморрагического синдрома

Кровь в организме человека находится в жидком состоянии вследствие физиологического динамического равновесия свертывающей и противосвертывающей систем. В случае уменьшения активности или отсутствия какого-либо из прокоагулянтов или увеличения активности антикоагулянтов возникает склонность к кровоточивости (геморрагический диатез), при обратном их соотношении — склонность к повышенной свертываемости крови и тромбообразованию. Кровоточивость при геморрагических диатезах связана с кровотечениями из мельчайших, преимущественно капиллярных сосудов, остановка же кровотечений (гемостаз) осуществляется рядом последовательно вступающих в действие механизмов, защищающих организм от больших потерь крови. Первым звеном в цепи, приводящей к гемостазу, является образование белого тромба, который состоит из тромбоцитов, подвергшихся так называемому вязкому метаморфозу.

Этим термином называют ряд последовательных фаз изменений тромбоцитов: после нарушения целостности сосуда происходит прилипание тромбоцитов к поврежденному месту—их адгезия, а затем их слияние между собой—агрегация. Кровяные пластинки склеиваются, теряют свои очертания и превращаются в сгусток, останавливающий кровотечение из капилляров или поврежденного более крупного сосуда еще до образования красного кровяного тромба. В дальнейшем они растворяются, выделяя ряд веществ, способствующих свертыванию крови, сужению сосудов (серотонин), уплотнению сгустка. Следующим этапом после образования белого тромба является активация плазменных, тканевых и тромбоцитарных факторов, приводящая к выпадению нитей фибрина, свертыванию крови и возникновению красного тромба, более крупного и прочного, чем белый.

Свертывание крови представляет собой сложный ферментативный процесс, в котором участвует 13 плазменных (I—XIII) и 12 тромбоцитарных (1 — 12) факторов. Плазменные факторы свертывания крови следующие: I — фибриноген-фибрин, II— протромбин-тромбин, III—тромбопластин, IV—ионы Ca, V— проакцелерин, VI — акцелерин, VII — проконвертин, VIII — антигемофильный глобулин, IX—плазменный компонент тромбопластина, X—фактор Коллера, XI—плазменный предшественник тромбопластина, XII — фактор контакта, XIII—фибриназа (фибринстабилизирующий фактор). Согласно последовательной активации («теории каскада»), каждый из плазменных факторов свертывания крови является проэнзимом, который активируется предшествующим фактором и в свою очередь активирует последующий, создавая своего рода цепную реакцию.

Процесс свертывания крови протекает в три фазы. Первая из них начинается при соприкосновении крови с шероховатой поверхностью (местом повреждения сосуда), когда активируется первый элемент цепи—фактор контакта (XII) и заканчивается образованием тромбопластина (III). Последний формируется из антигемофилического глобулина плазмы (VIII) при участии плазменных факторов XII, XI, X, IX, V и 3 фактора пластинок в присутствии ионов кальция.

С момента образования тромбопластина начинается вторая фаза свертывания: имеющийся в крови протромбин (образуется в печени при участии витамина K) под влиянием тромбопластина в присутствии ионов кальция, плазменных факторов VII и VI и 1 тромбоцитарного фактора превращается в активный тромбин. Под действием тромбина из находящегося в крови фибриногена образуется фибрин—третья фаза свертывания крови, заканчивающаяся образованием кровяного сгустка, т. е. красного тромба. Следующим этапом является действие на фибрин фибринстабилизирующего фактора. Под влиянием 6 пластиночного фактора—ретрактозима—нити фибрина укорачиваются, вызывая сокращение и уплотнение сгустка, что способствует полной остановке кровотечения.

Наряду с факторами, способствующими коагуляции крови, в ней находятся и антикоагулянты, или ингибиторы свертывания крови, обеспечивающие ее жидкую консистенцию. К каждому из компонентов свертывающей системы крови существует соответствующий ингибитор (антитромбопластин, антитромбин, антиконвертин и др.). По отношению к антикоагулянтам имеются свои ингибиторы. В норме изменение в содержании одного из факторов той и другой системы ведет к соответствующему изменению его антагониста, чем поддерживается равновесие двух систем. Несбалансированное повышение активности антикоагулянтов приводит к кровоточивости. Наиболее мощным из антикоагулянтов является гепарин, тормозящий все фазы свертывания крови, особенно превращение протромбина в тромбин. Большую роль в описанных выше процессах играют тромбоцитарные факторы, из которых одни способствуют коагуляции крови, другие активизируют антикоагулянты. После того как кровяной сгусток выполнит свое назначение, начинается обратный процесс—его растворение. Оно осуществляется сложной ферментативной

фибринолитической системой, во многом построенной аналогично свертывающей системе. Фибрин кровяного сгустка растворяется протеолитическим ферментом— фибринолизином, который циркулирует в крови в виде неактивного профибринолизина. Его активаторами являются фибринокиназы — плазменные, тканевые и бактериальные. К фибринолизину и фибринокиназам имеются свои ингибиторы — антифибринолизин, антифибринокиназы.

Из сказанного видно, что гемостаз представляет собой очень сложный процесс и найти звено, виновное в его нарушении, не всегда легко. Существует значительное количество проб, помогающих выявить готовность организма к кровотечению или тромбообразованию и найти их причины. Различают классические коагуляционные пробы, выявляющие общую коагуляционную направленность крови и проводимые всем больным геморрагическими диатезами, и дифференциальные пробы, позволяющие выявить тот или иной недостающий фактор. К классическим коагуляционным пробам относится определение: 1) времени свертывания крови; 2) числа тромбоцитов; 3) продолжительности кровотечения; 4) ретракции кровяного сгустка; 5) проницаемости (устойчивости) капилляров.

Время свертывания крови характеризует свертываемость крови в целом и не отражает отдельных фаз свертывания. Оно удлиняется при повышении антикоагулянтной активности крови или снижении концентрации прокоагулянтов, укорачивается при склонности к тромбообразованию. Наибольшее замедление свертывания (до нескольких часов) наблюдается при гемофилии А. При некоторых геморрагических диатезах оно не меняется.

Ретракция кровяного сгустка также отражает число и активность тромбоцитов, поскольку она происходит под влиянием выделяемого кровяными пластинками ретрактозима, равный в норме 0,3—0,5.

Проницаемость (устойчивость) капилляров. *Симптом жгута* (Кончаловского — Румпеля—Леде). После наложения жгута на предплечье на коже дистальнее жгута через 3 мин появляются петехии. Появление их ранее 3 мин считается положительным симптомом. Так же расценивается появление более 1 петехии на 1 см² кожи после наложения манжеты от манометра при давлении 100 мм.

Баночная проба. При помощи соединенной с манометром присасывающей банки на коже создают на 2 мин отрицательное давление, равное приблизительно 27,0 гПа. При положительной пробе на этом участке появляются петехии, по числу которых судят о степени изменения сосудистой стенки.

Симптом щипка. На месте щипка возникает геморрагическое пятно, которое постепенно увеличивается и становится более интенсивным.

Молоточковый симптом. На коже после поколачивания перкуссионным молоточком появляются синяки.

А. Определение активности I фазы свертывания крови. Наиболее простой пробой является определение *времени рекальцификации плазмы*. При ней отмечается время, в течение которого свертывается оксалатная плазма после прибавления к ней оптимального количества хлорида кальция. Проба характеризует свертываемость крови в целом. Результаты ее несколько отличаются от таковых пробы свертывания цельной крови, в которой участвуют и факторы форменных элементов. Нормальное время рекальцификации около 60—70 с.

Тест потребления протромбина характеризует активность тех факторов плазмы, которые используют протромбин в процессе образования тромбина. Исследуют протромбиновое время плазмы и сыворотки. Чем больше протромбина потребляется при свертывании плазмы, тем меньше его остается в сыворотке, тем дольше она будет свертываться, и наоборот. Следовательно, укорочение времени в тесте потребления протромбина говорит о нарушении тромбопластинообразования.

Определение активности II фазы свертывания крови. Активность II фазы свертывания крови—фазы образования тромбина — зависит от концентрации протромбина. Определение ее сложно, поэтому прибегают к установлению суммарной активности протромбинового комплекса (факторы II, V, VI, VII и X). Метод состоит в определении скорости свертывания оксалатной плазмы после прибавления к ней избытка тромбопластина и хлорида кальция (время Квика). Так как время свертывания в этом плане зависит от ряда условий (препарат тромбопластина, температура и др.), обычно определяют *протромбиновый индекс*—выраженное в процентах отношение протромбинового времени плазмы донора к протромбиновому времени плазмы больного (в норме равен 80—100%).

Ту же фазу свертывания характеризует *толерантность плазмы к гепарину*. Проба состоит в определении изменения (по сравнению с нормой) времени свертывания оксалатной плазмы после прибавления к ней гепарина с последующей рекальцификацией. При увеличении активности коагулянтов (склонность к тромбообразованию) толерантность плазмы к гепарину увеличивается, время свертывания плазмы укорачивается. Если преобладает активность антикоагулянтов (склонность к кровоточивости), время удлиняется.

Определение активности III фазы свертывания крови. Основной метод исследования — определение фибриногена. О последнем судят по эквивалентному ему содержанию фибрина.

Дополнительные методы исследования. Помимо перечисленных относительно простых методов, имеется значительное количество проб, определяющих активность тех или иных компонентов свертывающей и противосвертывающей систем крови. Большинство из них сложно. Из более простых методов широкое применение нашли две пробы, характеризующие общую направленность процесса свертывания крови — наклонность к гипо- или гиперкоагуляции. Это тромботест и тромбоэластография.

Тромботест. При помещении 0,1 мл оксалатной плазмы в 5 мл 0,5% раствора хлорида кальция в зависимости от способности крови к свертыванию после 30-минутной инкубации при температуре 37° С происходит выпадение фибрина различного характера — от опалесценции или мельчайших крупинок фибрина до плотного волокнистого комка. Различают семь степеней тромботеста, из которых первые три соответствуют гипокоагуляции, IV—V — нормальной коагуляции, VI—VII — гиперкоагуляции.

Тромбоэластография. Этот метод позволяет графически отобразить весь процесс спонтанного свертывания неизменной (нативной) крови или плазмы. Измеряя некоторые ее отрезки, можно определить ряд показателей коагуляции, в частности «время реакции», соответствующее продолжительности I и II фаз свертывания, время образования сгустка (III фаза свертывания), его эластичность, прочность и другие дополнительные показатели, отражающие гипер- или гипокоагуляцию.

Суммированные результаты перечисленных выше проб составляют коагулограмму, характеризующую состояние свертывающей системы крови.

Рентгенологическое исследование

С помощью рентгенологического исследования можно определить увеличение лимфатических узлов средостения (лимфолейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркома), а также изменения костей, наблюдающиеся при некоторых видах лейкозов и злокачественных лимфом (очаговая деструкция костной ткани при миеломной болезни, разрушение костей при лимфосаркоме, уплотнение костей при остеомиелосклерозе). Изменения костной ткани лучше выявляются на рентгенограммах, чем при просвечивании. При обычном рентгенологическом исследовании селезенку увидеть нельзя. Для исследования сосудов селезенки производят *спленопортографию*.

Радиоизотопные методы исследования

Исследование функции селезенки осуществляется с помощью вводимой в кровяное русло плазмы или эритроцитов, меченных радиоактивным железом (^{59}Fe); этим методом

можно установить возникновение в селезенке очагов эритропоэза, например при эритремии, и др.

Проводят также сканирование селезенки с помощью собственных эритроцитов больного, меченных радиоактивным хромом (^{51}Cr) или с помощью коллоидного раствора золота (^{198}Au), захватываемого ретикулоэндотелиальными клетками. Этот метод позволяет установить размеры селезенки и выявить в ней очаговые поражения.

ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Анемии

Анемии—патологические состояния, характеризующиеся снижением количества эритроцитов и(или) содержания гемоглобина в единице объема крови вследствие их общего уменьшения в организме. Анемия в переводе с греческого означает «бескровие» (an — без, haima—кровь). Более точно отражает сущность указанных состояний термин «малокровие».

От анемий следует отличать гидремии (гемодилуции), при которых также уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, но не за счет абсолютного уменьшения их количества в организме, а вследствие разжижения крови при почечных, сердечных и других отеках. Следует также отличать от анемий олигемии, при которых уменьшена общая масса циркулирующей крови, например непосредственно после сильного кровотечения. При анемиях общий объем крови к сосудистом русле может быть нормальным (нормоволемия), увеличенным (гиперволемия) или сниженным (олигемия, гиповолемия). Сгущение крови при упорной рвоте и профузных поносах может маскировать анемию, так как при этом общий объем плазмы уменьшается и количество эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови может оказаться нормальным или даже превышать норму.

Многие анемии характеризуются не только количественными изменениями состава красной крови. Нередко им сопутствует ряд качественных изменений в структуре эритроцита и строении молекулы гемоглобина, что еще больше отражается на транспортной функции крови и состоянии тканевого дыхания и может быть причиной дополнительных патологических изменений в организме. Например, врожденная неполноценность эритроцитов при некоторых видах наследственных гемолитических анемий может вследствие их усиленного гемолиза повести к гемосидерозу внутренних органов, образованию пигментных камней в желчном пузыре и др.

Возникновение анемии серьезно отражается на жизнедеятельности организма. При определенной степени анемизации наблюдается кислородное голодание органов и тканей— гипоксия—и развивается их дистрофия. Так, при снижении содержания гемоглобина в крови вдвое (до 70— 80 г/л) обнаруживаются начальные дистрофические явления сердечной мышцы; если его уровень падает до 50 г/л, дистрофические явления уже имеют выраженный характер. Вследствие гипоксии в организме накапливаются недоокисленные продукты обмена и в первую очередь молочная кислота, уменьшается резервная щелочность крови, в тяжелых случаях наблюдается склонность к ацидозу, что еще больше ухудшает трофику тканей. Тяжелые анемии, сопровождающиеся значительными нарушениями тканевого обмена, несовместимы с жизнью.

При анемии любого происхождения наблюдается ряд компенсаторных процессов в организме, которые частично устраняют или облегчают ее последствия: а) возрастает интенсивность кровообращения—увеличивается ударный и минутный объем сердца, возникает тахикардия, нарастает скорость кровотока; б) происходит перераспределение крови—мобилизация ее из «депо» (печень, селезенка, мышцы), ограничивается кровоснабжение периферических тканей, за счет чего увеличивается кровоснабжение жизненно важных органов; в) усиливается утилизация кислорода тканями, возрастает роль анаэробных процессов в тканевом дыхании (в частности, процессы бескислородного дыхания при участии глутатиона); г) стимулируется

эритропоэтическая функция костного мозга. Всего в настоящее время выделяют более 50 разновидностей анемий.

Выделяют следующие виды анемий в соответствии с их происхождением.

1. *Анемии вследствие кровопотерь (острых и хронических).*

2. *Анемии вследствие нарушенного кровообразования* (при недостатке в организме железа, необходимого для построения гемоглобина, эритроцитов, витамина В₁₂, необходимого для нормального эритропоэза, при угнетении деятельности костного мозга в результате эндогенного или экзогенного токсикоза, лучевого воздействия или других, в ряде случаев невыясненных, причин, а также вследствие замещения красного костного мозга другой тканью — миеломными разрастаниями, множественными метастазами опухоли и др.).

3. *Анемии вследствие чрезмерного кроворазрушения — гемолитические.* В последней группе выделяют: а) анемии с преимущественным внесосудистым (внутриклеточным) гемолизом эритроцитов — в макрофагах селезенки, в меньшей степени костного мозга и печени (анемии, обусловленные врожденной морфологической и функциональной неполноценностью эритроцитов — сфероцитарная, овалоцитарная и др., аутоиммунная гемолитическая анемия — протекающие с гипербилирубинемией и спленомегалией; б) анемии с внутрисосудистым гемолизом, обычно острым (при различных токсических воздействиях, переливании группонесовместимой крови, холодовая, маршевая и др.), сопровождающимся выходом в плазму свободного гемоглобина и гемоглобинурией; при хроническом гемолизе (например, при болезни Маркиафавы— Микели) наблюдается также гемосидероз внутренних органов. Это подразделение условно, поскольку в некоторых случаях при одной и той же форме гемолитической анемии может иметь место как внутриклеточный, так и сосудистый гемолиз.

В последнее время нередко выделяют гемолитические анемии: 1) наследственные (врожденные), включающие мембранопатии эритроцитов (связанные с аномалией белковых или липидных комплексов оболочки эритроцитов, что ведет к изменению их формы и является причиной их преждевременного разрушения, анемии микросфероцитарная, овалоцитарная и др.); энзимопенические (обусловленные дефицитом различных ферментных систем эритроцитов, что способствует более быстрому разрушению последних) и гемоглобинопатии (при которых нарушены структура или синтез гемоглобина — серповидноклеточная анемия, талассемия); 2) приобретенные (аутоиммунные гемолитические и изоиммунные, а также обусловленные механическим повреждением эритроцитов гемолитические анемии, приобретенные мембранопатии, токсические и др.).

Помимо приведенной патогенетической классификации, существуют основанные на другом принципе. Так, выделяют три группы анемий в соответствии со степенью насыщенности эритроцита гемоглобином, т. е. по цветовому показателю: *нормохромные* (0,8—1,0), *гипохромные* (<0,8) и *гиперхромные* (>1,0). К группе гипохромных относятся анемии, обусловленные дефицитом железа в организме: хроническая (в меньшей степени острая) постгеморрагическая, гастрогенная железодефицитная, ювенильный хлороз. Гиперхромные анемии обусловлены недостатком в организме витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Это анемии Аддисона—Бирмера, ботриоцефальная, а также ахрестическая (т. е. от неусвоения витамина В₁₂). Анемии, вызванные другими причинами, обычно протекают без значительного изменения цветового показателя крови и поэтому относятся к нормохромным.

Практически важно оценить регенераторную способность костного мозга, которая в известной степени определяет дальнейшее лечение и прогноз болезни. Различают анемии *регенераторные*, т. е. с сохраненной способностью костного мозга к продукции новых эритроцитов, *гипорегенераторные*, при которых она снижена, и *арегенераторные*, или апластические — с полной или почти полной утратой костным мозгом способности к эритропоэзу. О регенераторной способности костного мозга судят по степени нарастания

количества ретикулоцитов в периферической крови, по соотношению эритро- и лейкобластических элементов в стерильном пунктате. Если их нормальное соотношение 1:3 или 1:4, то при регенераторных анемиях, когда компенсаторно костный мозг функционирует преимущественно в направлении эритропоэза, это соотношение становится 1:1, 2:1 и даже выше. При гипо- и тем более при арегенераторных анемиях такого сдвига не наблюдается, а содержание ретикулоцитов в периферической крови низкое.

Анемия при острой кровопотери (постгеморрагическая анемия)

Наиболее часто анемии при острой кровопотери (*anaemia posthaemorrhagica acuta*) встречаются при всевозможных травмах, особенно с повреждением крупных сосудов, внематочной беременности, задержке отслойки плаценты во время родов и т. Д. В терапевтической практике острые постгеморрагические анемии наблюдаются при заболеваниях, которые могут сопровождаться профузным кровотечением: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, распадающейся опухоли желудка, почек или легкого, туберкулезе и абсцессе легкого, бронхоэктатической болезни, варикозном расширении нем пищевода при циррозе печени, геморрагических диатезах, особенно при гемофилии и др.

Клиническая картина. В случае наружного кровотечения уже при первом взгляде на больного врач устанавливает его наличие, а нередко и источник (например, при травме), что дает возможность связать тяжелое состояние больного с массивной кровопотерей. Кровотечение из внутренних органов может проявляться кровавой рвотой (алой кровью из пищевода или цвета «кофейной гущи» из желудка), выделением крови при кашле (ярко красная пенная жидкость), со стулом (мелена при кровотечении из верхних отделов ЖКТ, темная или алая кровь—из толстой кишки (особенно из её терминального отдела), с мочой (кровавая моча - цвета «мясных помоев»). Следует иметь в виду, что при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта может пройти некоторое время, прежде чем кровь будет выделяться во внешнюю среду с рвотой или испражнениями, а при кровотечении, вызванном, например, разрывом селезенки, печени или травмой грудной клетки, кровь будет скапливаться в полости брюшины или плевры, что не всегда легко установить.

С самого начала остро возникшего кровотечения больные испытывают резкую внезапно наступившую слабость, головокружение, отмечают мелькание «мушек» перед глазами, шум в ушах, сердцебиение, поташнивание, редко — позывы на рвоту. В тяжелых случаях при массивной кровопотере больные находятся в состоянии шока (если кровотечение вызвано травмой) или коллапса (при кровотечениях, обусловленных поражением внутренних органов). Состояние больного определяется не только количеством теряемой крови, но и скоростью кровопотери. При осмотре обращает на себя внимание резкая, а в ряде случаев мертвенная бледность больного; кожа его покрыта липким холодным потом, кожная температура понижена. Дыхание поверхностное, учащенное. Пульс частый, малого наполнения и напряжения, в тяжелых случаях нитевидный. Артериальное давление, как систолическое, так и диастолическое, снижено. При аускультации сердца выявляется резкая тахикардия.

Патологические и компенсаторные изменения при острой кровопотере, закончившиеся благополучно, укладываются в три стадии, или фазы. Вначале имеется олигемия, в ответ на которую наступает рефлекторный спазм сосудов, емкость сосудистого русла уменьшается и происходит выход крови из депо. Вследствие этих причин содержание гемоглобина и количество эритроцитов крови в течение нескольких часов и даже 1 — 1 ½ сут после кровопотери могут оставаться в пределах нормы. На 2—3-й день вследствие притока тканевой жидкости в сосудистое русло возникает гидремия, содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови начинает падать. С 3—7-го дня выявляются признаки резкой активизации эритропоэза. При значительной

кровопотере анемия вследствие истощения запасов железа в организме становится гипохромной.

Лечение. В первую очередь должно сводиться к остановке кровотечения (наложение жгута и тампонада при наружных кровотечениях травматического генеза; при неостанавливающихся кровотечениях из внутренних органов показано хирургическое вмешательство). Одновременно принимают меры по борьбе с шоком или коллапсом, а также с кровопотерей: переливают кровь и кровезаменители, вводят сердечные и сосудистые средства. При массивной кровопотере спустя несколько дней после остановки кровотечения целесообразно назначить препараты железа.

Железодефицитные анемии

Железодефицитные анемии (*anaemia sideropriva gastroenterogenica*) возникают при дефиците железа в организме, необходимого для построения гемоглобина эритроцитов. Этот тип анемии наблюдается у больных при недостаточном всасывании железа вследствие резекции желудка—«агастральные анемии»; удаления сравнительно большой части тонкой кишки, особенно ее проксимального отдела, при заболеваниях кишечника, протекающих с синдромом недостаточности всасывания и др., при недостатке железа в пище (у взрослых встречается редко; чаще наблюдается у детей на фоне длительного молочного питания и дефицита меди). Повышенная потребность в железе может встречаться в период беременности и грудного вскармливания, интенсивного роста организма; у девочек в этот период становление менструального цикла (способствующее потере крови и ионов железа) может сопровождаться возникновением так называемой ювенильной железодефицитной анемии (раннего хлороза). К железодефицитным относится также анемия при хронической кровопотере.

Повторные, даже необильные, кровопотери постепенно приводят к анемизации вследствие истощения в организме запасов железа, необходимого для продукции гемоглобина эритроцитов. Суточное поступление в организм железа с пищей невелико, примерно 11—28 мг, причем всасывается из него около 1,0-1,5 мг, т. е. приблизительно столько же, сколько содержится в 15 мл крови. Поэтому ежедневная потеря этого и даже меньшего количества крови неминуемо приводит к сокращению запасов железа в организме и возникновению железодефицитной анемии.

Хроническими кровопотерями и хронической постгеморрагической анемией (*anaemia posthaemorrhagica*) сопровождаются многие заболевания внутренних органов и прежде всего желудочно-кишечного тракта. Чаще всего это язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак, полипоз желудка и кишечника, геморрой, некоторые глистные инвазии. Хроническая постгеморрагическая анемия нередко наблюдается также при опухолях почек, кавернозном туберкулезе легких, маточных кровотечениях.

Способствует возникновению анемии ряд дополнительных факторов и в первую очередь тех, которые могут служить причиной уменьшения запасов железа в организме. Так, у больных с сопутствующей секреторной недостаточностью желудка и энтеритом на фоне даже небольшой хронической кровопотери анемия выявляется быстрее и протекает более тяжело. Тяжесть хронической постгеморрагической анемии, возникающей при распадающихся опухолях желудочно-кишечного тракта, почки, матки, усугубляется токсическим действием опухоли на кроветворную ткань, множественными метастазами опухоли в костный мозг и т. д. Хлористоводородная кислота желудочного сока способствует восстановлению трехвалентного железа в двухвалентное, которое легче усваивается, но, как показали исследования последних лет, не играет решающей роли в активации его всасывания.

При недостаточном поступлении в организм железа и использовании его запасов нарушается синтез не только гемоглобина, но и железосодержащих ферментов клеток разных тканей, принимающих участие в окислительных процессах, синтез миоглобина и др. Это приводит к нарушениям трофики тканей и определяет возникновение многих симптомов заболевания. Таким образом, клиническая картина железодефицитных

анемий, с одной стороны, объясняется недостаточным транспортом кислорода к тканям (вследствие анемии), а с другой — тканевым дефицитом железа (сидеропеническим синдромом)+.

Клиническая картина. Медленное (месяцы, годы) развитие железодефицитной анемии позволяет организму в полной мере использовать свои компенсаторные возможности. Поэтому большинство больных достаточно хорошо приспосабливаются к болезни и вполне удовлетворительно переносят даже значительную анемизацию.

Характерные жалобы больных (мы не останавливаемся на жалобах, имеющих отношение к основному заболеванию, например являющемуся причиной хронической кровопотери) — слабость, головокружение, одышка, особенно при физической нагрузке, повышенная утомляемость, шум в ушах, склонность к обморочным состояниям. У многих больных отмечаются различные диспепсические явления—снижение аппетита, извращение вкуса поташнивание, быстрая насыщаемость, тяжесть в эпигастральной области после еды, отрыжка; нередко имеется склонность к поносам. Возможны легкие парестезии в виде ощущения покалывания или ползания мурашек по коже. В особо тяжелых случаях иногда возникает мучительная дисфагия при проглатывании сухой и твердой пищи — так называемая сидеропеническая дисфагия, или синдром Россолимо—Бехтерева, описанный ими в 1900— 1901 гг. (позднее этот синдром был описан Пламмером и Винсоном). Возникновение дисфагии объясняется как распространением атрофического процесса из желудка на слизистую оболочку пищевода, так в ряде случаев развитием в его проксимальном отделе нежных соединительнотканых мембран и перемычек.

При осмотре обращает на себя внимание бледность больных. Как проявление общего дефицита железа отмечается ряд трофических нарушений со стороны кожи, ее придатков и слизистых оболочек. Кожа больных суха, нередко слегка шелушится. Волосы ломки, рано седеют и выпадают. Ногти уплощаются, иногда становятся вогнутыми, теряют блеск, испещрены поперечными складками, ломки (койлонихии — корявые ногти). Появляются трещины в углах рта, отмечается сглаживание сосочков языка— атрофический глоссит. Зубы теряют блеск, быстро разрушаются, несмотря на самый тщательный уход за ними. При длительном применении препаратов железа зубы могут чернеть, так как железо реагирует с сероводородом, выделяющимся в кариозных полостях вследствие гниения, с образованием его сульфита черного цвета. Развивается гнойное воспаление слизистой оболочки десен вокруг шеек зубов—альвеолярная пиорея.

Физическое обследование может выявить, как и при других типах анемий, нерезкое увеличение левого желудочка сердца, систолический шум на его верхушке, «шум волчка» на яремной вене, чаще справа. Лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены.

Таким образом *основными проявлениями сидеропенического синдрома являются:*

- *изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта);*
- *изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, вогнутость);*
- *изменения волос (ломкость, тусклость, раздваивание кончиков, алопеция);*
- *гипотония (мышечная, артериальная);*
- *изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля);*
- *изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам).*

Основные проявления анемического синдрома, обусловленного развитием анемической гипоксии, включают:

- слабость, головную боль, головокружение;
- плохую переносимость физических нагрузок;
- снижение аппетита;
- снижение работоспособности, внимания, обучаемости;
- бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек;

тахикардию, систолический шум.

Исследование крови обнаруживает снижение содержания в ней эритроцитов и еще большее падение гемоглобина, так что цветовой показатель оказывается меньше 0,85, а в тяжелых случаях он равен 0,6—0,5 и даже ниже. При микроскопии обращает на себя внимание бледная окраска эритроцитов (их гипохромия), наблюдается анизоцитоз, пойкилоцитоз. Средний диаметр эритроцитов меньше нормального (микроцитоз). Количество ретикулоцитов невелико. Анемии обычно сопутствует тромбоцитопения, нередко наблюдаются относительный моноцитоз, лимфоцитоз и эозинопения. Содержание железа сыворотки снижено (в 1 ½ — 2 ½ раза и ниже); уменьшается также процент насыщения трансферрина (менее 15).

Показатели метаболизма железа у больных с ЖДА, АХЗ и врожденными анемиями, протекающими с перегрузкой железом

Показатель	Норма*	ЖДА АХЗ Перегрузка железом (β-талассемия)		
		ЖДА	АХЗ	Перегрузка железом (β-талассемия)
Сывороточное железо	10,7-32,2 мкмоль/л	↓	↓ N	↑
ОЖСС	46-78 мкмоль/л	↑	N	↓
Трансферрин	200-360 мг/дл	↑	↓ N	↓
НТЖ	17,8-43,3%	↓	↓ N	↑
Ферритин сыворотки	11,0-306,8 нг/мл	↓	N	↑ ↑

Снижение активности железосодержащих ферментов тканевого дыхания способствует развитию (или прогрессированию существовавших ранее) атрофических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. При исследовании желудочного сока в большинстве случаев выявляется ахлоргидрия или даже ахилия, общее количество получаемого сока значительно уменьшено. При рентгенологическом исследовании обращает на себя внимание некоторая сглаженность складок слизистой оболочки пищевода и желудка. Эзофагоскопия и гастроскопия подтверждают наличие атрофии слизистой оболочки пищевода и желудка.

Течение. Хроническое, если дефицит железа в организме увеличивается, постепенно прогрессирующее.

Лечение. Проводится препаратами железа (феррум лек, венофер, феринжент.). При гастритах и язвенной болезни лучше воспользоваться препаратами железа для внутримышечного или внутривенного применения (фербитол, ферковен и др.). Лечение дает сравнительно быстрый и постоянный эффект: быстро восстанавливается трудоспособность, в течение 3—5 нед нормализуется содержание эритроцитов и гемоглобина крови. Однако в дальнейшем во избежание рецидивов заболевания необходимо систематически, несколько раз в году, проводить профилактические курсы лечения препаратами железа. В пищевой рацион больных железodefицитной анемией должны в большом количестве входить продукты с высоким содержанием солей железа: печень, говядина, яйца, яблоки, сушеные фрукты. При анемии, вызванной хронической

кровопотерей, эффективность лечения зависит от возможности устранения источника кровопотери.

В12 (фолиево)-дефицитная анемия

Этиология и патогенез.

В₁₂ (фолиево)-дефицитная анемия была впервые (одна из основных форм, которая потом в литературе обозначалась как *anaemia Addison—Biermeri*) описана Аддисоном в 1855 г. В 1868 г. Бирмер опубликовал более подробное описание заболевания и дал этой болезни название пернициозной, т. е. злокачественной анемии, поскольку ее прогноз в те годы был безнадежным: все больные через несколько месяцев или лет после появления первых симптомов заболевания умирали.

Первая удачная попытка лечения болезни принадлежит Майноту и Мерфи (1926). Назначая больным ежедневное употребление в пищу сырой говяжьей печени в сравнительно больших количествах, они наблюдали возникновение отчетливых ремиссий и предположили, что в сырой печени содержится какой-то необходимый для нормального кроветворения фактор, отсутствие или недостаточность которого приводит к пернициозной анемии. Следующий этап в изучении сущности болезни связан с экспериментами Касла (1929). Он отметил, что мясо, обработанное желудочным соком с различным содержанием в нем хлористоводородной кислоты, при введении в желудок больному анемией Аддисона—Бирмера дает противоянемический эффект. Мясо без предварительной обработки желудочным соком, только желудочный сок, а также мясо, обработанное желудочным соком больных анемией Аддисона—Бирмера, антианемическим свойством не обладает. На основании своих наблюдений Касл предположил, что для нормального созревания эритроцитов необходимо особое вещество—гемопоэтин, который образуется при соединении поступающего с пищей «внешнего» фактора с «внутренним», содержащимся в нормальном желудочном соке.

К настоящему времени предположение Касла о патогенезе анемии Аддисона—Бирмера нашло полное экспериментальное и клиническое подтверждение, а так называемые внешний и внутренний факторы и их биологическая роль в организме хорошо изучены: ими оказались открытый Смитом в 1948 г. витамин В₁₂ (цианкобаламин), который содержится в говяжьей печени, почках, мясе, яйцах, и гастромукопротеин, выделяемый добавочными клетками желез фундального отдела желудка. У здоровых лиц в желудке витамин В₁₂ соединяется с гастромукопротеином; в результате образуется достаточно устойчивый комплекс, предохраняющий витамин В₁₂ от разрушения микрофлорой кишечника и обеспечивающий его хорошее всасывание, которое осуществляется главным образом в подвздошной кишке. При анемии Аддисона—Бирмера гастромукопротеин в желудочном соке больных (вследствие выраженного атрофического гастрита) отсутствует, а без него витамин В₁₂, поступающий с пищей, разрушается кишечной флорой и не усваивается организмом—возникает В₁₂-авитаминоз. В других случаях В₁₂ и (фолиево)-дефицитная анемия является следствием обширных резекций желудка, тяжелого энтерита, повышенного расходования витамина В₁₂ при беременности, поглощения его гельминтами (при ботриоцефалезе), при нарушениях ассимиляции этого витамина костным мозгом (ахрестическая форма заболевания) и т. д.

Одним из важнейших моментов биологического действия витамина В₁₂ является активация им фолиевой кислоты. Фолиевая кислота, как и витамин В₁₂, относится к витаминам группы В. Она содержится в листьях различных растений, свежих овощей, бобовых, печени и почках животных. В организме фолиевая кислота депонируется главным образом в печени, где находится в неактивном состоянии. Витамин В₁₂ способствует образованию производных фолиевой кислоты—фолатов, которые, очевидно, и являются фактором, непосредственно необходимым для костномозгового кроветворения. При дефиците витамина В₁₂ и фолатов нарушается синтез ДНК, что в свою очередь приводит к нарушению деления клеток, увеличению их размеров и

качественной неполноценности. Наиболее значительно страдают клетки эритробластического ростка: вместо эритробластов в костном мозге обнаруживаются крупные клетки эмбрионального кроветворения—мегалобласты. Помимо размера, они отличаются от эритробластов рядом особенностей строения ядра и протоплазмы, более ранним и интенсивным насыщением гемоглобином в процессе их дифференцировки (еще при нежной сетчатой структуре ядра), замедленностью митотического деления, а главное неспособностью созревания до нормального эритроцита. Большинство мегалобластов разрушается в костном мозге еще в стадии ядродержащей клетки. Лишь незначительное количество мегалобластов проходит дифференцировку до безядерной клетки (мегацит) и поступает в кровяное русло. Мегациты—более крупные и более насыщенные гемоглобином клетки, чем эритроциты, и отличаются от них своей морфологической и функциональной неполноценностью. Мегациты не обладают такой высокой способностью к переносу кислорода, как эритроциты, и быстро разрушаются клетками ретикулоэндотелия: средний срок их жизни приблизительно в 3 раза меньше, чем у эритроцитов.

Отсутствие гастромукопротеина в желудочном соке, так же как и обычно наблюдающаяся при этом заболелании ахлоргидрия, обусловлены атрофией слизистой оболочки желудка. Некоторые ученые считают, что атрофия слизистой оболочки желудка не воспалительного происхождения, как думали раньше (атрофический гастрит), а результат врожденной недостаточности его железистого аппарата, которая проявляется с возрастом. По мнению других, причиной атрофических изменений слизистой оболочки желудка является выработка организмом больного антител к клеткам собственного железистого аппарата желудка, возможно несколько измененным вследствие токсических влияний или воспаления, т. е. аутоиммунный механизм.

При недостатке второго кофермента витамина В₁₂—дезоксиденозилкобаламина—происходит своеобразное нарушение жирового обмена с накоплением метилмалоновой кислоты, токсичной для нервной системы (вследствие этого и возникает фуникулярный миелоз).

Анемией Аддисона—Бирмера болеют преимущественно люди пожилого возраста; женщины чаще, чем мужчины.

Патологическая анатомия. Отмечается бледность органов и тканей; возможны мелкие кровоизлияния. Характерен гемосидероз печени, почек, костного мозга и дистрофические изменения в них. Эти изменения наблюдаются также в миокарде, головном и спинном мозге (преимущественно в боковых столбах шейного отдела). Костный мозг гиперплазирован, сочно-красный, очаги экстрамедуллярного кроветворения имеются в селезенке, лимфатических узлах. При гистологическом исследовании клетки красной крови преобладают, обнаруживается много молодых форм—миелобластов. Но особенно характерно появление многочисленных крупных клеток извращенного эритропоэза—мегалобластов.

Клиническая картина. Болезнь начинается незаметно. Постепенно прогрессирует слабость, появляются сердцебиение, головокружения и одышка, особенно при физической нагрузке, резких движениях, снижается трудоспособность, ухудшается аппетит, возможно поташивание. Нередко первая жалоба, с которой больные обращаются к врачу,—жжение языка; его причиной является характерный для данного заболелания атрофический глосси. Нередко у больных наблюдаются ахилические поносы или, наоборот, возникают длительные запоры. Как следствие дистрофических изменений в нервной системе возникают кожные анестезии и парестезии, в тяжелых случаях нередко расстраивается походка—возникает спастический паразез, т. е. неполный спастический паралич нижних конечностей, исчезают коленные рефлексы, могут наблюдаться расстройства функций мочевого пузыря и прямой кишки. Все эти явления объединяются понятием фуникулярного миелоза, обусловленного преимущественным поражением боковых столбов спинного мозга (демиелинизация нервных волокон). Наблюдаются

признаки расстройства деятельности центральной нервной системы: нарушается сон, появляются эмоциональная неустойчивость и некоторые другие симптомы.

При осмотре отмечается бледная окраска кожи и слизистых оболочек, обычно с желтоватым оттенком вследствие повышенного распада мегалочитов и образования из освобождающегося гемоглобина билирубина, некоторая одутловатость лица. Обращает на себя внимание отсутствие исхудания, а в большинстве случаев даже хорошая упитанность больных. Очень характерен для анемии Аддисона—Бирмера ярко-красный блестящий гладкий (из-за резкой атрофии сосочков), как бы полированный язык—хантеровский глоссит (по имени врача Хантера, впервые описавшего этот симптом). Наблюдается также атрофия слизистой оболочки полости рта, задней стенки глотки, могут быть изъязвления как по краям и на кончике языка, так и на слизистой оболочке полости рта. Отмечена склонность зубов к кариозному разрушению.

Нередко при надавливании и поколачивании по плоским и некоторым трубчатым (особенно большой берцовой) костям определяется болезненность—признак гиперплазии костного мозга. Пальпаторно устанавливается нерезкое увеличение печени и селезенки.

Обычно выявляются изменения со стороны сердечнососудистой системы: определяются умеренное смещение левой границы сердца влево, тахикардия, на верхушке сердца в $\frac{3}{4}$ случаев выслушивается систолический «анемический» шум, нередко также определяется «шум волчка» на яремных венах. Пульс мягкий, учащенный. В большинстве случаев определяется гипотония. На ЭКГ отмечается некоторое уменьшение общего вольтажа, снижение зубца Т и интервала S — Т.

Значительные изменения выявляются со стороны желудочно-кишечного тракта; особенно характерно наличие атрофии слизистой оболочки желудка, которая выявляется при рентгенографическом исследовании и более наглядно при гастроскопии. Нередко имеет место очаговость атрофического процесса, вследствие которой наиболее измененные участки слизистой оболочки, расположенные преимущественно в области дна желудка, приобретают вид «перламутровых пятен». Атрофия может сочетаться с полипообразными утолщениями складок слизистой оболочки желудка и ее полипозом. Следует иметь в виду, что анемия, в том числе и типа В₁₂-дефицитной, может быть одним из симптомов злокачественной опухоли желудка. В то же время при анемии Аддисона—Бирмера рак желудка развивается приблизительно в 8 раз чаще, чем у здоровых людей. Поэтому больным, страдающим этим заболеванием, следует периодически проводить рентгенологическое исследование желудка, а по возможности и гастроскопию. Почти у всех больных выявляется ахлоргидрия; в 98% случаев она имеет гистаминустойчивый характер. Общее количество сока, определяемое за время исследования, обычно также значительно уменьшено, содержание пепсина в нем крайне мало или он не определяется совсем (т. е. имеется ахилия). Обычно ахлоргидрия выявляется за много лет до первых симптомов анемии.

Частым симптомом В₁₂ (фолиево)-дефицитной анемии является повышенная температура, в большинстве случаев субфебрильная.

В плазме крови определяется некоторое увеличение содержания свободного билирубина вследствие повышенного гемолиза красных кровяных клеток, особенно мегалочитов; увеличивается содержание плазменного железа (до 30—45 ммоль/л, или 170—200 мкг%).

В картине крови характерно резкое снижение количества эритроцитов, иногда до $0,80 \cdot 10^{12}$ в 1л при сравнительно большой насыщенности их гемоглобином. Так что, несмотря на снижение общего гемоглобина крови, цветовой показатель остается высоким: 1,2—1,5. Клетки красной крови неодинаковы по величине (анизоцитоз), преобладают крупные эритроциты — макроциты. Появляются особо крупные, слегка овальной формы, интенсивно окрашенные в красный цвет клетки — мегалочиты, а во многих случаях и мегало-бласты. Увеличивается объем каждой клетки. У многих эритроцитов отмечается форма в виде овала, ракетки, полумесяца и др., т. е. наблюдается пойкилоцитоз.

Мегалоциты нередко имеют остатки ядра или его оболочки в виде телец Жолли, колец Кебота (см. с. 535). Содержание ретикулоцитов невелико; резкое увеличение количества ретикулоцитов (ретикулоцитарный «криз») наблюдается на фоне лечения витамином В₁₂ и является показателем начала ремиссии. Содержание лейкоцитов крови уменьшено преимущественно за счет нейтрофилов. Наблюдаются эозинопения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, встречаются нейтрофилы большого размера с полисегментированными ядрами.

В пунктате костного мозга количество клеток красного ростка резко увеличено, в 3—4 раза больше клеток лейкоцитарного ростка (в норме обратное соотношение). Среди клеток красного кровяного ростка в большем или меньшем количестве встречаются, а в тяжелых случаях резко преобладают мегалобласты. Нарушен не только эритропоэз, но и лейкопоэз. Мегакариоциты также больших размеров, с многолопастным ядром: отшнуровка тромбоцитов нарушена.

Течение. В нелеченых случаях заболевание прогрессирует. Средняя продолжительность жизни больных раньше, до 1926 г., т. Е. до предложения Майнота и Мерфи лечить заболевание сырой печенью, была 2—3 года, редко — больше. В терминальном периоде у многих больных развивалось коматозное состояние (coma reptans), протекавшее с потерей сознания, арефлексией, снижением артериального давления, температуры, рвотой, произвольным мочеиспусканием.

В настоящее время при правильно проводимом лечении заболевания и профилактике его рецидивов случаев смерти от болезни Аддисона — Бирмера не наблюдается.

Лечение. Проводится витамином В₁₂. Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2,4 мкг. Большинство пациентов с дефицитом витамина В₁₂, манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеют синдром мальабсорбции и требуют неотложного введения цианокобаламина** (витамина В₁₂) парентерально. Отсутствие своевременной заместительной терапии может привести к развитию необратимой полиорганной недостаточности пациентам с установленным диагнозом В₁₂-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет при отсутствии признаков нарушения функции нервной системы проведение терапии цианокобаламином*** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 100-200 до 1000 мкг/сут через день до коррекции анемии, либо цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000 мкг/сутки, внутрь, ежедневно до коррекции анемии Уже через сутки после введения первой дозы витамина в пунктате костного мозга обнаруживаются значительные сдвиги в сторону нормализации эритропоэза: в процессе деления и дифференциации молодых форм образующиеся клетки все ближе напоминают клетки соответствующих стадий нормального эритропоэза. На 2—3-й сутки эритропоэз полностью нормализуется, на 5—6-е сутки от начала лечения вновь образованные эритроциты начинают в значительном количестве поступать в кровяное русло — наблюдается ретикулоцитарный «криз». Количество ретикулоцитов в периферической крови увеличивается до 20—30% и лишь в дальнейшем постепенно снижается. Уменьшается общая слабость, восстанавливается трудоспособность больных, в ряде случаев нормализуется желудочная секреция. Значительно медленнее и не всегда полностью ликвидируются явления фуникулярного миелоза. После восстановления картины крови и максимального устранения симптомов заболевания больного переводят на поддерживающую терапию малыми дозами витамина В₁₂ (по 100 мкг еженедельно или 2—3 раза в месяц), которую проводят на протяжении всей жизни больного; периодически нужно делать клинические анализы крови. Подобное лечение обеспечивает сохранение хорошего самочувствия больным, трудоспособности и предохраняет от рецидивов заболевания.

Гемобластозы

Гемобластозы — опухоли, исходящие из кроветворной ткани, рост патологических клеток может быть диффузным и очаговым. Гемобластозы—злокачественные

заболевания системы крови, характеризующиеся: а) прогрессирующей клеточной гиперплазией в органах кроветворения с резким преобладанием процессов размножения (пролиферации) определенных клеток, составляющих в каждом случае морфологическую сущность болезни, над процессами их созревания (дифференциации) и утратой ими типичных морфологических и функциональных свойств; б) замещением (метаплазией) этими патологическими клетками нормальных клеток кроветворных органов) появлением патологических очагов кроветворения в различных органах.

Гемобластозы являются сравнительно редкими заболеваниями: смертность от них составляет 1,7—8,1 на 100 000 населения. Среди терапевтических заболеваний лейкозы встречаются в 1,5—2,6% случаев. Последнее время во всех странах увеличилась частота гемобластозов, особенно острых.

Этиология и патогенез. Большинство авторов в настоящее время рассматривают гемобластозы как опухоли, морфологической основой которых являются те или иные кроветворные клетки органов. Это доказывается многочисленными наблюдениями и экспериментами. Например, ряд факторов может спровоцировать возникновение как опухолей, так и гемобластозов: в первую очередь это канцерогенные вещества (3,4-бензпирен, метилхолантрен и др.) и лучевое воздействие. Имеется ряд сходных черт в характере разрастания ткани гемобластозов и опухолей, доказана однотипность изменения обмена клеток при гемобластозах и опухолях (преобладание процессов анаэробного гликогенолиза). Наконец, сравнительно нередко встречаются сочетания гемобластоза и опухолей, а в эксперименте при введении экстракта опухолевой ткани подопытным животным в ряде случаев наблюдалось возникновение у них гемобластозов, например при введении им пунктата костного мозга или лимфатического узла больных гемобластозом иногда возникали опухоли.

Существуют две основные теории происхождения гемобластозов и опухолей— вирусная и генетическая. В настоящее время выделено более 20 типов вирусов, способных вызывать возникновение гемобластоза у животных, однако выделить вирус основных форм гемобластозов человека пока не удалось. Согласно генетической теории, гемобластозы возникают вследствие врожденного или приобретенного повреждения хромосомных структур малодифференцированных клеток кроветворных органов. В последнее время получила распространение клоновая теория возникновения гемобластозов, утверждающая, что это заболевание возникает в результате первичной хромосомной мутации в одной из кроветворных клеток с последующим ее размножением и образованием клона бластных клеток.

Номенклатура и классификация гемобластозов. Все гемобластозы обозначаются в соответствии с названием клеток, отражающих их цитоморфологическую сущность. Например, острый миелобластный лейкоз, хронический эритромиелоз, лимфолейкоз и др. В традиционных названиях некоторых гемобластозов отражен основной синдром болезни (остеомиело-склероз, макроглобулинемический гемобластоз), а некоторые их виды имеют второе название по фамилии автора, впервые их описавшего и изучившего (болезни Сезари, Вальденстрема и др.). Гемобластозы (как и другие опухоли) могут быть доброкачественными и злокачественными.

В настоящее время достаточно хорошо изучено уже более 30 форм гемобластозов. Прогресс гематологии, уточнение данных о процессе кроветворения в последние годы привели к совершенствованию их классификации.

Выделяют следующие две группы гемобластозов: лейкозы и гематосаркомы (злокачественные лимфомы).

Лейкозы—опухоли из кроветворных клеток с первичной локализацией в костном мозге; поступление из костного мозга в кровь опухолевых (лейкозных) клеток вызывает возникновение лейкемии как симптома болезни. Различают следующие формы лейкозов.

1. Острые лейкозы, при которых трансформация кроветворения происходит за счет малодифференцированных «бластных» элементов крови или клеток-предшественниц III и

даже II ряда. В современной классификации острых лейкозов нет упоминавшегося ранее гемоцитобластоza, поскольку доказано, что наиболее «молодой» клеткой гемопоэза является не гемоцитобласт, а три последовательных ряда клеток-предшественниц. Дифференциация различных форм острого лейкоза в основном осуществляется по цитохимической характеристике лейкозных клеток. Среди взрослых больных чаще всего обнаруживается острый миелобластный (в 60% случаев) и лимфобластный (в 25—30% случаев) лейкозы, реже других—их формы.

2. Хронические лейкозы, когда трансформация кроветворения происходит за счет более зрелых клеток, дифференцировавшихся в направлении определенных ростков кроветворения. Отдельные формы различаются в основном достаточно легко уже по цитоморфологическим различиям лейкозных клеток: хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический эритромиелоз, эритремия и др.

Следует иметь в виду, что разделение острого и хронического лейкоза в первую очередь основано на цитоморфологическом признаке (степень зрелости клеток), а не на особенности клинического течения болезни, хотя оба этих признака в большинстве случаев совпадают. Встречаются острые лейкозы, протекающие иногда сравнительно долго — до 1 года и более, и в то же время хронические лейкозы могут закончиться смертью больного в течение нескольких месяцев. Поэтому в диагнозе, помимо определения типа лейкоза (острый, хронический), необходимо отметить особенность его течения. Важно помнить также, что острый лейкоз, поскольку при нем имеет место анаплазия (т. е. утрата клетками способности к дальнейшему созреванию) исходных элементов кроветворения, как правило, никогда не переходит в хронический. Наоборот, хронический лейкоз, вследствие спонтанно или под влиянием тех или иных причин прогрессирующей анаплазии лейкозных клеток может давать обострения с массовым появлением в очагах кроветворения и периферической крови недифференцированных элементов, бластов (так называемый властный криз), что сближает его в данной стадии с острым лейкозом.

Лейкозы могут протекать в трех вариантах: со значительным увеличением патологических клеток в периферической крови (лейкемическая форма), с умеренным увеличением (*сублейкемическая форма*) и без заметного лейкокемического сдвига при нормальном или пониженном количестве белых кровяных элементов в крови (*алекемическая форма*).

Лейкемические формы лейкоза в ряде случаев представляют большие трудности для дифференциального диагноза с так называемыми лейкемоидными реакциями, представляющими крайнюю степень лейкоцитоза (до $0,1 \cdot 10^{12}$ в 1 л крови) и наблюдаемыми в ряде случаев при некоторых инфекционных заболеваниях. При лейкемоидных реакциях возможен значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево — до миелобластов. Однако лейкоцитоз при лейкемоидных реакциях отличается потенциальной обратимостью (при устранении его причины), а также сохранением функциональных и морфологических свойств лейкоцитов. Следует помнить, что лейкозные клетки, хотя и называются соответственно нормальными кроветворными клетками, и в действительности не являются таковыми, например они не способны в полной мере выполнять свою обычную функцию (в связи с этим, в частности, у больных лейкозами снижен иммунитет), дифференцироваться в более зрелые клетки быстрее разрушаются и т.д. Установлено угнетающее действие лейкозных клеток на нормальный гемопоэз.

Наконец, особенностью лейкозов является их динамичность, значительная способность к трансформации как в сторону большей «остроты» процесса (т. е. с прогрессированием анаплазии до менее дифференцированных клеток), так и по «горизонтали», с вовлечением в процесс других клеток кроветворной ткани. Кроме того, наблюдается не только морфологическая, но и клиническая динамичность процесса. Так, в ряде случаев спонтанно или под влиянием определенных причин (присоединение инфекционных

заболеваний, лечение) могут возникать более или менее длительные ремиссии, сменяющиеся затем обострениями вплоть до «бластного криза». Таким образом, каждый вид лейкоза, представляя собой в значительной степени статическое отражение особенностей клинико-цитоморфологической картины заболевания, в то же время может включать определенные элементы динамичности процес И, что следует учитывать как при установлении диагноза, так и в процессе лечения больного.

Гематосаркомы (злокачественные лимфомы, или регионарные опухолевые заболевания с возможной генерализацией) — опухоли также из кроветворных клеток, но для них более характерны внекостномозговая локализация и очаговый (местный) опухолевый рост. Одним из наиболее распространенных и ярких представителей этого вида гемобластозов является лимфогранулематоз. Особые формы представляют собой пара-протеинемические гемобластозы (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема), исходящие из клеток — предшественниц В-лимфоцитов и характеризующиеся продукцией ими патологических глобулинов, ретикулосаркома и некоторые другие. Возможна трансформация лейкозов в некоторые виды злокачественных лимфом (за исключением лимфогранулематоза) и обратный процесс, когда при злокачественных лимфомах в крови и костном мозге появляется обилие лейкозных клеток, т. е. когда картина крови и течение болезни приближаются к таковым при лейкозах.

Острые лейкозы

Острые лейкозы (leucosis acuta) характеризуются неукротимой пролиферацией наиболее молодых (бластных) элементов крови с нарушением их последующей дифференцировки, а также развитием очагов патологического кроветворения в различных органах. Наиболее часто встречаются его лимфо- и миелобластный варианты. Острый лейкоз наблюдается в любом возрасте, но чаще болеют мужчины и женщины в возрасте от 20 до 30 лет.

Патологическая анатомия. Кожа и внутренние органы малокровны. На слизистых оболочках, особенно зева и полости рта, а нередко на коже имеются некротические язвы, множественные кровоизлияния. Кровоизлияния имеются и во внутренних органах. Лимфатические узлы, селезенка и печень умеренно увеличены, при гистологическом исследовании эти органы и костный мозг оказываются как бы нафаршированными недифференцированными клетками крови — бластами.

Клиническая картина. В большинстве случаев начало острого лейкоза острое или подострое — с высокой температурой ремитирующего или гектического типа, проливными потами, ознобом, резкой слабостью, недомоганием, болями в костях и другими общими симптомами, напоминающими тяжелое острое септическое заболевание. Нередко одной из первых жалоб являются боли в горле при глотании, возникающие в результате некротических изъязвлений слизистой оболочки глотки и зева. Вот почему во многих случаях заболевание вначале расценивается как некротическая ангина, и только дальнейшее наблюдение за больным и данные исследования крови и пунктатов костного мозга позволяют поставить правильный диагноз. Лихорадка, озноб и поты, столь характерные для острого лейкоза, объясняются пирогенным действием пуриновых веществ, освобождающихся в огромном количестве при распаде незрелых лейкоцитов. Причиной лихорадки может быть также вторичная инфекция, присоединяющаяся, как правило, в ходе развития заболевания: несмотря на резко усиленную продукцию, белые кровяные клетки в функциональном отношении неполноценны, поэтому резистентность организма больных лейкозом к различным инфекционным заболеваниям снижена.

В других случаях заболевание начинается постепенно, с малозаметных вначале общих симптомов—слабости, недомогания, быстрой утомляемости, субфебрильной температуры. Затем состояние больного ухудшается и развивается полная клиническая картина болезни, возникает анемия, проявляются разнообразные геморрагические осложнения, присоединяется вторичная инфекция.

При общем осмотре у многих больных почти с самого начала заболевания общее состояние расценивается как тяжелое. В терминальном периоде болезни оно крайне тяжелое: больной пассивен, адинамичен, на вопросы отвечает с трудом или находится в бессознательном состоянии. Кожа бледна, иногда с желтоватым или землистым оттенком, влажна, тургор ее снижен. Определяются следы подкожных и внутрикожных кровоизлияний. Положительны симптомы жгута и щипка, значительные кровоизлияния возникают в местах бывших инъекций. Возможны некрозы, пролежни. Однако раньше всего появляются и бывают наиболее выражены некрозы слизистых оболочек, особенно зева и полости рта. Очень характерны язвенно-некротическая ангина, гингивит, стоматит. Некротические поверхности покрыты трудно снимаемым налетом грязно-серого или желтоватого цвета, под которым обнаруживаются длительно кровоточащие язвы. Из рта больного исходит неприятный гнилостный запах. При пальпации определяется увеличение отдельных групп лимфатических узлов, селезенки, печени. Отмечаются расширение границ сердца, тахикардия, систолический шум на верхушке вследствие дистрофических процессов в сердечной мышце и малокровия. Возможны перикардиты, плевриты. Для каждой гематологической формы лейкоза характерны некоторые особенности клинического течения болезни, однако это наблюдается не всегда.

В крови определяется значительное увеличение числа белых кровяных клеток—до $1 \cdot 10^{11}$ и даже $2 \cdot 10^{11}$ в 1 л, редко больше. Однако могут встречаться сублейкемические варианты болезни. В ряде случаев в начальном периоде острого лейкоза имеется лейкопения, которая затем сменяется лейкоцитозом. Наиболее характерным гематологическим признаком болезни является присутствие в периферической крови родоначальных бластных клеток. Морфологически все бластные клетки имеют одинаковый вид, но с помощью специальных цитохимических реакций их можно дифференцировать. Преобладание тех или других клеточных форм определяется гематологическим вариантом лейкоза (острый лимфобластный, острый миелобластный, острый монобластный и др.). Количество незрелых форм может достигать 95 и даже 99%. Нередко лейкозные клетки имеют некоторые особенности в структуре ядра и цитоплазмы, отражающие их «дефектность». В большинстве случаев острого лейкоза в крови определяются только наиболее молодые и зрелые клетки, промежуточные формы отсутствуют, что обозначается как *hiatus leucaemicus*. Эозинофилы и базофилы отсутствуют, содержание других клеточных форм резко уменьшено не только в процентном, но и в абсолютном исчислении. Наблюдаются тромбоцитопения и анемия, которые объясняются вытеснением мегакариоцитов и эритробластов из костного мозга бурно размножающимися бластными клетками, а также односторонним развитием их преимущественно в сторону лейкопоэза. Анемия может усиливаться в результате геморрагий и кровотечений, свойственных этой болезни, а также вследствие усиления гемолиза эритроцитов. Свертываемость крови и время кровотечения в большинстве случаев нарушены, СОЭ резко увеличена.

В пунктате костного мозга 80—90% клеток—лейкозные бластные клетки, которые вытесняют другие клеточные элементы.

Течение. Прогрессирующее. Прогноз крайне неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни больных составляет около 2 мес, в отдельных случаях — от 2 дней до 1,5 лет. Однако современные средства терапии позволяют продлить жизнь больных до 2—3 и даже до 5 лет и более.

Лечение. Проводится комплексная терапия (включающая 3—5 препаратов) с учетом клинко-гематологического варианта болезни. Обычно назначают кортикостероидные препараты, например преднизолон в больших дозах в сочетании с цитостатическими средствами (6-меркаптопурин, винкристин, метотрексат и др.). Для устранения анемизации показаны гемо- трансфузии, средства, предупреждающие геморрагические осложнения (викасол, хлорид кальция, аминокaproновая кислота). При возникновении

вторичной инфекции назначают антибиотики. Целесообразно введение в организм больного большого количества витаминов.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (myeloleucosis chronica) — наиболее часто встречающаяся разновидность лейкозов. Хронический миелолейкоз возникает из клеток-предшественниц миелопоэза. Для него характерны миелоидная гиперплазия костного мозга, сопровождающаяся задержкой созревания миелоидных элементов в определенной стадии развития, и миелоидная метаплазия селезенки, печени, лимфатических узлов и других органов. Кариологическое исследование в подавляющем большинстве случаев обнаруживает в клетках миелоидного ростка так называемую филадельфийскую (Ph¹) хромосому. Хронический миелолейкоз встречается в любом возрасте, но чаще всего в 20—45 лет.

Патологическая анатомия. Внутренние органы бледны, анемичны. Селезенка резко увеличена, плотна, нередко в ней видны следы перенесенных ишемических инфарктов и свежие инфаркты. При микроскопии ее фолликулы не выявляются, определяется диффузное разрастание миелоидной ткани. Увеличена печень, по ходу печеночных капилляров и по перипортальным прослойкам обнаруживаются миелоидные разрастания. Лимфатические узлы несколько увеличены, на разрезе серо-красного цвета. В них, как и в других органах, определяются участки миелоидной ткани. Костный мозг сочный, ярко-красного или серо-красного цвета, в трубчатых костях он в большей или меньшей степени вытесняет жировой мозг. Красный костный мозг представлен в основном миелоидными элементами; чем острее процесс, тем больше преобладание менее дифференцированных элементов.

Клиническая картина.

Начальные симптомы заболевания неопределенны: слабость, утомляемость, повышенная потливость, субфебрильная температура. Постепенно эти симптомы усиливаются, что обычно и приводит больного к врачу. Резко снижается трудоспособность, нарастает слабость, поты становятся проливными, температура периодически повышается до 37,5—39°C, нарастает истощение. Частым симптомом бывает тяжесть в левой половине живота, объясняющаяся значительным увеличением селезенки. Могут появиться боли вследствие значительного растяжения селезеночной капсулы. При инфаркте селезенки боли имеют резкий характер, усиливаются при дыхании. Нередко бывают боли в костях, что обусловлено гиперплазией миелоидной ткани.

Возникновение миелоидных инфильтратов в различных внутренних органах может быть причиной ряда дополнительных симптомов: диспепсических явлений при поражении желудочно-кишечного тракта, кашля при инфильтратах в легких и плевре, неврологических изменений, обусловленных поражением головного и спинного мозга, нервных корешков и др. В терминальном периоде вследствие выраженной анемизации большая нагрузка приходится на сердце, появляются одышка, отеки (в их происхождении имеет значение и гипопропротеинемия). Тромбоцитопения и сдвиги в свертывающей системе крови приводят к возникновению геморрагических осложнений. Осмотр больного позволяет оценить его общее состояние и приблизительно установить стадию заболевания (I—стадия начальных явлений, II—выраженная, III—дистрофическая, конечная). В конечной стадии обращает на себя внимание резкая кахексия и наряду с этим значительное увеличение живота за счет резкого увеличения печени и селезенки. Кожа бледная, с желтушным или землистым оттенком, дряблая, влажная, на ногах отеки. Могут быть гингивиты, некрозы слизистой оболочки полости рта. Пальпаторно определяется нерезкое увеличение лимфатических узлов различных групп, а главное, значительное увеличение печени и особенно селезенки. Считается, что ни при каком другом заболевании селезенка не достигает таких больших размеров, как в конечной стадии хронического миелолейкоза. Как печень, так и селезенка плотны; при наличии инфарктов

селезенки она резко болезненна при пальпации, а при аускультации над ней определяется шум трения брюшины. Давление на кости и поколачивание по ним вызывают болезненность.

Содержание лейкоцитов в крови в большинстве случаев резко увеличено — может достигать $3 \cdot 10^{11}$ и даже $6 \cdot 10^{11}$ в 1 л, причем их количество вначале не резко превышает норму, а затем постепенно или более быстро увеличивается. Возможны и временные ремиссии, особенно под влиянием лечения. Помимо основной формы миелолейкоза со значительным увеличением количества белых кровяных клеток (лейкемической), могут наблюдаться случаи с умеренным их увеличением (сублейкемические) и с нормальным содержанием (алекемические). При исследовании мазка определяются в основном клетки гранулоцитарного ряда, составляющие 95—97% всех белых элементов крови, причем среди них много незрелых форм — миелоцитов, промиелоцитов и даже миелобластов. В периоды обострений число молодых форм резко увеличивается, в крови определяются только самые молодые клетки — миелобласты и относительно небольшое количество зрелых гранулоцитов — палочкоядерных и сегментоядерных, а промежуточные формы клеток отсутствуют (*hiatus leucaemicus*— «провал»). Базофилы и эозинофилы в мазке обычно присутствуют, их процентное содержание может быть даже увеличенным. Базофилия в 4—5% расценивается как один из доказательных признаков миелолейкоза. Количество лимфоцитов и моноцитов в процентном отношении резко уменьшено—до 3—0,5% в тяжелых случаях со значительным лейкоцитозом, однако абсолютное их содержание в крови существенно не изменяется. Со стороны (красной крови) изменения определяются только на II и III стадиях болезни, когда присоединяется и прогрессирует анемия. Уменьшение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина идет параллельно, поэтому цветовой показатель остается в пределах нормы—0,8—1,0. Ближе к терминальному периоду обнаруживается и тромбоцитопения. СОЭ обычно увеличена и достигает 30—70 мм/ч.

В пунктате костного мозга содержание клеток эритробластического ростка резко уменьшено, особенно ближе к терминальному периоду болезни, преобладают клетки миелоидного ряда, главным образом молодые формы—промиелоциты, миелоциты и миелобласты. Характерно некоторое увеличение числа мегакариоцитов (в первую половину болезни), базофильных и эозинофильных промиелоцитов и миелоцитов.

Течение. Прогрессирующее, иногда с кратковременными спонтанными ремиссиями. Средняя продолжительность жизни больных до внедрения в клинику современных методов лечения составляла $2 \frac{1}{2}$ —3 года (иногда до 10 лет); современные методы лечения позволяют несколько продлить жизнь больных. Смерть больных наступает вследствие общего истощения, несовместимой с жизнью анемизации, геморрагических осложнений или присоединения инфекции.

Лечение. Назначают миелосан и другие цитостатические препараты, обычно в комбинации с 6-меркаптопурином, предни- зоном и др. Больным с резко выраженной спленомегалией проводят облучение селезенки или назначают допан. При резкой анемизации показаны повторные переливания крови или эритроцитной массы.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (*lympholeucosis chronica*) в настоящее время относят к доброкачественным опухолям иммунокомпетентной ткани. Его гематологическая основа в основном В-лимфоциты (морфологически имеющие характер зрелых, но функционально неполноценные). Он проявляется системной гиперплазией лимфоидного аппарата, лимфоидной метаплазией селезенки, костного мозга и других органов. Хронический лимфолейкоз представляет собой одну из распространенных форм лейкозов. Чаще он наблюдается в среднем и пожилом возрасте (35—70 лет), преимущественно у мужчин.

Патологическая анатомия. Наблюдается значительное увеличение лимфатических узлов различных групп; на разрезе они имеют серый или серо-красный цвет. Рисунок

лимфатических узлов смазан, при микроскопии обнаруживается тесное скопление лимфоидных клеток, среди которых встречаются молодые формы. Миндалины увеличены, их структура не прослеживается, при микроскопии определяется сплошное скопление лимфоцитов и клеток лимфопоэза. Селезенка значительно увеличена, но не так, как при хроническом миелолейкозе. Ее строение также смазано за счет разлитой гиперплазии лимфоидной ткани. Лимфатические инфильтраты отмечаются в печени, стенке желудка, поджелудочной железе, почках, коже, т. е. могут поражаться все органы. Наблюдается лимфоидная метаплазия костного мозга.

Клиническая картина. Первыми симптомами являются общая слабость, недомогание, быстрая утомляемость. Нередко, однако, первым симптомом, который обращает на себя внимание больных и заставляет их обратиться к врачу, существенного увеличения лимфатических узлов тех или иных групп и лимфоидной инфильтрации различных органов возникают дополнительные симптомы: диспепсические расстройства и поносы (при поражении желудочно-кишечного тракта), одышка и приступы удушья (при сдавлении увеличенными бифуркациями ИИ и лимфатическими узлами трахеи и бронхов), покраснение, сухость кожи и зуд (при так называемой лейкемической лимфодермии) и др. Лимфоидная метаплазия костного мозга может повести к геморрагическим проявлениям (вследствие тромбоцитопении) и анемии. Лейкемические инфильтрации бывают причиной радикулярных болей, экзофтальма; могут наблюдаться диффузные лимфатические разрастания в носоглотке, вынуждающие больного обратиться к отоларингологу.

Увеличение лимфатических узлов во многих случаях можно определить уже при осмотре больного. Чаще всего оно начинается с какой-либо одной группы или нескольких групп, а затем распространяется на остальные группы. Может наблюдаться увеличение миндалин. Инфильтрации кожи сопровождаются ее уплотнением, покраснением, сухостью и шелушением. В терминальной стадии больные худы, кахексичны.

Пальпация позволяет более точно определить степень увеличения лимфатических узлов и их свойства. Они эластичнотестоватой консистенции, не спаяны между собой и с кожей, в большинстве случаев безболезненны. Размеры их могут достигать куриного яйца. Лимфатические узлы даже при значительном увеличении не дают изъязвлений и нагноений (в отличие, например, от их туберкулезного поражения). Печень и селезенка увеличены, плотны. Могут развиваться инфаркты селезенки и тогда она становится болезненной при пальпации.

При лейкемической форме заболевания количество лейкоцитов доходит до $3 \cdot 10^9$ в 1 л крови и более; 80—95% клеток белой крови составляют лимфоциты, преимущественно зрелые. Иногда можно отметить некоторые особенности в строении их ядра и цитоплазмы: клетки нежные, при изготовлении ИИ мазка легко распадаются, образуя характерные тени Боткина—Гумпрехта. В небольшом количестве встречаются молодые клетки—пролимфоциты и лимфобласты; в период обострений их число увеличивается. Относительное количество нейтрофилов значительно уменьшено—до 20—4%. Менее характерна картина крови при сублейкемических и алейкемических формах болезни, когда лимфоцитоз обычно менее выражен. В терминальном периоде присоединяются анемия и тромбоцитопения (в основном аутоиммунного генеза).

Пунктат костного мозга выявляет его лимфоидную метаплазию: обнаруживается большое количество клеток лимфоидного ряда, до 50 и даже 90% в особо тяжелых случаях. Число клеточных элементов гранулоцитарного и эритроцитарного ростков уменьшено. Результаты пункции лимфатического узла не столь убедительны, поскольку лимфоидные клетки являются обычными элементами его паренхимы, а характер гиперплазии лимфоидной ткани не всегда легко определить.

Течение. Постепенное или циклически прогрессирующее. Средняя продолжительность жизни больных 4—5 лет, однако, некоторые больные живут 10—12 лет и более. Смерть

больных наступает вследствие присоединения вторичной инфекции, чаще всего пневмонии (которым способствуют угнетение гуморального иммунитета), геморрагических осложнений, кахексии.

Лечение. В начальном периоде, как и при хроническом миелолейкозе, активную терапию не проводят. Основное внимание уделяют нормализации режима труда и отдыха больного, достаточному пребыванию его на свежем воздухе, полноценной диете с большим содержанием витаминов и белка. При наличии интоксикации или быстром развитии болезни проводят рентгенотерапию, облучают группу увеличенных лимфатических узлов и селезенку. Из химиопрепаратов получили распространение лейкеран, преднизолон, циклофосфан и другие цитостатические средства. При анемии и тромбоцитопении показаны, гемотрансфузии.

4.Практическая часть:

- курация больных терапевтического отделения;
- чтение и трактовка результатов лабораторно-инструментальных исследований.

5.Вопросы для самоконтроля

1. Почему при анемиях и гемобластозах имеет место лихорадка?
2. При каких заболеваниях имеет место кожный зуд?
3. Почему при многих заболеваниях крови больные теряют аппетит и худеют?
4. Причины повышенной кровоточивости при заболеваниях системы крови?
5. Причины болевых ощущений костей в костях (особенно плоских) у больных с лейкозами?
6. Почему при гемобластозах появляются боли и ощущение тяжести в правом подреберье?
7. При каких гематологических заболеваниях значительно увеличиваются лимфатические узлы?
8. Как осуществляется забор крови из пальца?
9. Назовите нормальные значения эритроцитов (в 1 л) учитывая половую принадлежность.
10. Как рассчитывается цветовой показатель (мера насыщения эритроцита гемоглобином)?
11. Как определяется содержание гемоглобина в отдельном эритроците и какое его значение у здорового человека?
12. Какое нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови?
13. Как рассчитывается цветовой показатель (мера насыщения эритроцита гемоглобином)?
14. Как рассчитывается цветовой показатель (мера насыщения эритроцита гемоглобином)?
15. Какое нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови?
16. Что означают понятия «лейкоцитоз» и «лейкопения»?
17. Что означает понятие «лейкемоидная реакция»?
18. Что собой представляют тени Боткина-Гумпрехта?
19. Для какого вида анемий характерен микроцитоз?
20. При каком виде анемий в крови появляются мегалоциты?
21. Содержание железа сыворотки крови и процент насыщения трансферрина при железодефицитной анемии?
22. Что означают понятия «регенераторный» и «дегенеративный» сдвиги нейтрофилов и при каких патологических состояниях они встречаются?
23. Что означает абсолютная нейтропения и когда она встречается?
24. О чем свидетельствуют «тельца Жолли» и «кольца Кебота»?

25. Виды анемий в зависимости от регенераторной способности костного мозга?
26. Анемии в зависимости от степени насыщенности эритроцита гемоглобином?
27. Какие причины могут привести к дефициту железа в организме?
28. Какое нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови?
29. Какое диагностическое значение имеют ретикулоциты?
30. Нормальное содержание тромбоцитов в общем анализе крови?
31. Нормальные значения СОЭ?

6. Тестовые задания

1. Зуд кожи появляется одним из первых признаков болезни при:
 - А) острой постгеморрагической анемии
 - Б) анемии Аддисона-Бирмера
 - В) гемолитической анемии
 - Г) лимфогранулематозе
 - Д) острым лейкозе

2. Низкий цветной показатель наблюдается при:
 - А) острой постгеморрагической анемии
 - Б) хронической железодефицитной анемии
 - В) В12-дефицитной анемии
 - Г) гемолитической анемии
 - Д) болезни Вакеза

3. «Лейкемический провал» - это:
 - А) отсутствие миелобластов при наличии всех других миелоидных форм
 - Б) отсутствие полиморфноядерных гранулоцитов при наличии их предшественников
 - В) отсутствие промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов при наличии миелобластов и полиморфноядерных гранулоцитов
 - Г) отсутствие моноцитов при наличии всех генераций гранулоцитов
 - Д) значительное уменьшение или полное отсутствие нейтрофильных лейкоцитов

4. Железодефицитные анемии - это:
 - А) острые постгеморрагические
 - Б) хронические постгеморрагические
 - В) после резекции части тощей кишки
 - Г) связанные с воспалением или инфекцией
 - Д) при интоксикации свинцом
 - Е) у беременных

5. Уменьшение тромбоцитов в анализе крови чаще всего наблюдается при:
 - А) острым лейкозе
 - Б) хроническом лимфолейкозе
 - В) хроническом миелолейкозе
 - Г) лимфогранулематозе

Д) тромбоцитопенической пурпуре (болезни Верльгофа)

6. Повышенная кровоточивость появляется при:

- А) острой постгеморрагической анемии
- Б) анемии Аддисона-Бирмера
- В) гемолитической анемии
- Г) лимфогранулематозе
- Д) остром лейкозе

7. При железодефицитной анемии показано питание, богатое:

- А) овощами и фруктами
- Б) крупами и мучными изделиями
- В) печенью животных
- Г) молоком и его продуктами
- Д) мясом

8. Увеличение элементов гранулоцитарного ряда до миелоцитов, промиелоцитов и даже миелобластов наблюдается чаще всего при:

- А) хроническом миелолейкозе
- Б) хроническом лимфолейкозе
- В) остром лейкозе
- Г) острой постгеморрагической анемии
- Д) хронической железодефицитной анемии

9. Острый или хронический характер лейкозов определяется:

- А) характером начала болезни (быстрое, постепенное)
- Б) характером и длительностью течения
- В) эффективностью или устойчивостью к цитостатической терапии
- Г) видом и особенностями клеток, составляющих субстрат опухоли (видом подавляющего большинства лейкозных клеток)
- Д) видом клеток родоначальников опухолевого клона

10. Термин «анемия» обозначает:

- А) уменьшение общего объема крови
- Б) уменьшение объема циркулирующей крови
- В) уменьшение концентрации эритроцитов в крови
- Г) уменьшение концентрации гемоглобина в крови
- Д) уменьшение общего количества гемоглобина в крови

11. Выраженная желтушность кожи и склер наблюдается при:

- А) эритремии
- Б) ювенильном хлорозе
- В) хроническом лимфолейкозе
- Г) острой постгеморрагической анемии
- Д) остром лейкозе

12. Резкая атрофия сосочков языка, гладкий «лаковый язык» (хантеровский глоссит) при:

- А) острой постгеморрагической анемии
- Б) В12-дефицитной анемии
- В) хронической железодефицитной анемии
- Г) гемолитической анемии
- Д) эритремии

13. Токсическая зернистость в нейтрофилах чаще всего появляется при:

- А) остром лейкозе
- Б) хроническом миелолейкозе
- В) хроническом лимфолейкозе
- Г) лейкомоидной реакции
- Д) эритремии

14. Нормальное содержание железа в сыворотке крови

- А) 1-10 мкмоль/л
- Б) 12-30 мкмоль/л
- В) 35-50 мкмоль/л
- Г) 0,5-15,0 г/л
- Д) 15-30 г/л

15. При хроническом миелолейкозе чаще и раньше поражаются (увеличиваются):

- А) лимфоузлы периферические
- Б) лимфоузлы забрюшинные
- В) лимфоузлы средостения
- Г) печень
- Д) селезенка
- Е) почки

Ответы на тестовые задания

- 1-Г
- 2-Б
- 3-В
- 4-Б, Г, Е
- 5-Д
- 6-Д
- 7-Д
- 8-А
- 9-Г
- 10-Д
- 11-В
- 12-Б
- 13-Г
- 14-Б
- 15-Г,Д

Рекомендуемая литература:

Основная

1. Мухин, Н. А. Пропедевтика внутренних болезней [Текст] : учеб. для студ.мед. вузов / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2012. - 848с.

2. Мухин, Н. А. Пропедевтика внутренних болезней [Электронный ресурс]: учеб.для студ. мед. вузов / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2012. - 848с.- Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970421321.html?SSr=3301337aeb105a62164857828011959>

3. Мухин, Н. А. Пропедевтика внутренних болезней [Электронный ресурс]: учеб.для студ. мед. вузов / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2015. - 848с.- Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970434703.html?SSr=3301337aeb105a62164857828011959>

Дополнительная

1. Основы семиотики заболеваний внутренних органов [Текст] : учеб.пособие / А.В. Стругинский [и др.]. - 8-е изд. - М. : МЕДпресс-информ, 2013. - 304 с.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ 2018 г

3. Железодефицитная анемия в практике врача-терапевта: учебно-методическое пособие/ В.В. Павленко, В.В. Алферов, Ф.Х. Хубиева, Ф.Т. Малыхин – Ставрополь. СтГМУ, 2020 г – 134 с