

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Методические разработки для студентов
по проведению практических занятий
дисциплины «Клиническая лабораторная диагностика: лабораторная аналитика,
менеджмент качества, клиническая диагностика»

Часть II

УДК
ББК
К

Рецензенты:

зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического
и стоматологического факультетов д. м. н. профессор *М. Е. Стаценко*
зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической
микробиологии ВолгГМУ, д. м. н., профессор *В. С. Замараев*

Авторы:

к. м. н., доцент *Е. А. Загороднева*
к.м.н., доцент *К. П. Вахания*
к.м.н., доцент *Н. Г. Краюшкина*
ассистент *Е. С. Рожкова*
ассистент *В.Н. Павловская*

Под редакцией д. м. н., профессора А.Т. Яковлева

Клиническая лабораторная диагностика: Учебное пособие / Е.А. Загороднева, К. П. Вахания и др. / под ред. д. м. н., проф. А. Т. Яковлева – Волгоград, 2020. – с.

В учебном пособии даны фундаментальные основы клинической лабораторной диагностики, что необходимо для формирования понимания механизмов развития патологических процессов в организме человека, для интерпретации методов лабораторной диагностики, профилактики и лечения.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 060601 «Медицинская биохимия» медико-биологического факультета ВолгГМУ.

© Волгоградский государственный
медицинский университет, 2020

© Авторы, указанные на обороте
титального листа, по темам, 2020

Содержание

№	Разделы:	Стр.
1.	Клинический и биохимический анализ мочи в диагностике заболеваний почек...	4
2.	Лабораторная оценка водно-электролитного баланса.....	16
3.	Лабораторная оценка кислотно-щелочного баланса организма.....	38
4.	Понятие о системе крови.....	48
5.	Методы гематологических исследований.....	58
6.	Диагностика патологии белого ростка системы крови.....	71
7.	Диагностика патологии красного ростка системы крови.....	74
8.	Физиология системы гемостаза.....	83
9.	Методы исследования системы гемостаза.....	87
10.	Заболевания, обусловленные нарушениями системы гемостаза.....	96
11.	Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях бронхо-легочной системы.....	119
12.	Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях органов системы пищеварения.....	128
13.	Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях органов мочевыделительной системы.....	141
14.	Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях женских половых органов.....	149
15.	Тесты для самоконтроля.....	154
16.	Рекомендуемая литература.....	159

Тема занятия 1: Клинический и биохимический анализ мочи в диагностике заболеваний почек.

Цель занятия: Знать основные заболевания почек: гломерулонефрит, пиелонефрит, почечная недостаточность, нефротический синдром, нефролитиаз. Иметь понятие о фильтрации, реабсорбции, секреции, физиологических и патологических компонентах мочи, нарушениях диуреза, клиническом и биохимическом анализе мочи.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать основные заболевания почек: гломерулонефрит, пиелонефрит, почечная недостаточность, нефротический синдром, нефролитиаз;
- Охарактеризовать понятия о фильтрации, реабсорбции, клиренсе, почечном пороге;
- Изучить нарушения диуреза: полиурия, олигоурия, анурия, никтурия;
- Определить нормальные уровни физиологических компонентов мочи: мочевины, креатинина, креатина, мочевая кислота;
- Знать патологические компоненты мочи: глюкозурия, протеинурия и ее виды.
- Уметь провести оценку клинического и биохимического анализа мочи при основных заболеваниях почек;
- Оценивать нарушения диуреза;
- Охарактеризовать содержание физиологических компонентов мочи;
- Уметь провести диагностическую оценку патологических компонентов мочи.

Заболевания почек и мочеполовой системы занимают важное место в структуре заболеваемости населения. По данным ВОЗ, около 7-10% взрослого населения индустриально развитых стран имеют различную нефрологическую патологию. Среди многочисленных болезней почек широко распространены гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз, гидронефроз, мочекаменная болезнь. В 2002 году Национальным почечным фондом США предложен термин – «Хроническая болезнь почек», объединяющий различные нозологические формы заболеваний почек. Хроническая болезнь почек – это повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 месяцев и более. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать целый ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием некоторых лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. Одновременно с этим артериальная гипертензия, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, дислипидемия, ожирение и метаболический синдром являются факторами, ассоциирующимися с развитием дисфункции почек.

Правильная интерпретация результатов лабораторных тестов возможна в случае четкого представления о строении и функции почек, и процессе мочеобразования. Почки представляют собой парный паренхиматозный орган. Основной функциональной единицей почки является нефрон. Группы нефронов дают начало собирательным трубкам, которые открываются наружу в области верхушки почечного сосочка. Сосочек открывается в почечную чашечку, переходящую в почечную лоханку, продолжением которой является мочеточник. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, его капсулы (капсула Боумена-Шумлянского) и канальцевого аппарата (проксимального канальца,

петли Генле, дистального канальца и собирательной трубки). Каждый отдел нефрона имеет высокую структурно-функциональную специализацию.

Клубочковая фильтрация представляет собой пассивный процесс перехода жидкой части плазмы крови из просвета капилляров клубочков в капсулу клубочка через почечный фильтр (эндотелий капилляров, базальная мембрана, эпителий капсулы). При этом вместе с плазмой крови фильтруются низкомолекулярные вещества. Скорость клубочковой фильтрации определяется величиной почечного кровотока, внутриклубочковым гидростатическим давлением и площадью поверхности фильтрации. Следовательно, при повышении почечного кровотока, увеличении внутриклубочкового давления и при гипертрофии клубочков (увеличении площади поверхности фильтрации) скорость клубочковой фильтрации будет увеличиваться.

В клинической практике скорость клубочковой фильтрации измеряется по методу Реберга-Тареева, основывающемуся на определении клиренса эндогенного креатинина - продукта метаболизма, в норме экскретируемого почками. Существует несколько вариантов пробы Реберга.

Наиболее распространенные - суточная и разовая. В суточной пробе Реберга определяется концентрация креатинина в сыворотке крови и в моче, собранной за сутки (24ч). Вычисляется минутный диурез: общее количество мочи за сутки (мл) разделить на 24 (ч) и на 60 (мин). Далее скорость клубочковой фильтрации рассчитывается по формуле:
СКФ = Креатинин мочи (моль/л) x минутный диурез (мл/мин) / Креатинин крови (моль/л)

Разовая проба Реберга проводится утром до приема жидкости. Пациент опорожняет мочевой пузырь, затем выпивает 0,5л воды и через полчаса сдает кровь. Еще через полчаса собирает всю мочу. Измеряется объем собранной мочи. Вычисляется минутный диурез: количество собранной мочи (мл) разделить на 60 (мин). СКФ вычисляется по ранее приведенной формуле.

Процесс реабсорбции протекает в проксимальных канальцах, петле Генле и в дистальных канальцах. Реабсорбция представляет собой способность клеток почечных канальцев к обратному всасыванию веществ из просвета канальцев в кровь. В просветах канальцев реабсорбируются все биологически важные органические вещества (глюкоза, аминокислоты, белок, мочевины), а также лактат, бикарбонат неорганический фосфор, хлор, калий, натрий. В петле Генле и дистальных канальцах реабсорбируются неорганические компоненты канальцевой жидкости: калий, натрий, магний, кальций.

Наряду с реабсорбцией в канальцах происходит секреция. Канальцевая секреция характеризуется способностью клеток почечных канальцев переносить из крови в просвет канальцев подлежащие выведению электролиты и различные вещества (органические, чужеродные, образованные в процессе метаболизма и синтезированные в клетках канальцев). В проксимальных канальцах осуществляется секреция органических кислот и оснований, конечных продуктов обмена чужеродных веществ. Секреция может быть пассивной и активной (с затратой энергии). В дистальном канальце осуществляется секреция ионов калия, водорода и аммиака. Способность почек к секреции ионов водорода и аммиака обеспечивает регуляцию кислотно-основного состояния, а способность секреции ионов калия – водно-солевой гомеостаз.

Изменение мочи являются важным признаком поражения почек и мочевыводящих путей, поэтому общий анализ мочи остается традиционным лабораторным исследованием состояния почек. **Общий анализ мочи** включает определение физико-химических свойств

(цвет, прозрачность, реакция, относительная плотность, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, уробилиноген) и микроскопию мочи. Физические параметры мочи во многом зависят от особенности диеты, водного режима, приема лекарственных препаратов, возраста и поэтому могут иметь диагностическое значение в совокупности с другими параметрами мочи.

Изменение цвета мочи. Интенсивность окраски мочи зависит от концентрации урохромов (продуктов пигментного обмена). Прием пищи влияет на оттенки мочи. Свекла придает красный оттенок, а ревень – зеленый. Прием медикаментов может изменить цвет мочи. Аспирин придает розовый оттенок, амидопирин – красный, фурагин и 5 НОК – желто-коричневый, витамины – выраженную опалесценцию желтым цветом.

Цвет мочи	Патологические состояния	Причина
Темно-желтый	Застойная почка, отеки, ожоги, понос, рвота	Повышенная концентрация красящих веществ
Бледный	Сахарный и несахарный диабет, ренальная глюкозурия, почечная недостаточность	Малая концентрация красящих веществ
Темно-бурый	Гемолитическая анемия	Уробилиногенурия
Темный (черный)	Острая гемолитическая почка, алкаптонурия, меланосаркома	Гемоглобинурия, меланин
Красный	Нефролитиаз, инфаркт почки, свинцовая анемия	Гематурия, уропорфирурия
Вид «мясных помоев»	Острый и обострение хронического гломерулонефрита	Гематурия
Цвет пива, зеленовато-бурый	Паренхиматозная желтуха	Билирубинурия, уробилиногенурия
Зеленовато-желтый, коричневый	Механическая желтуха	Билирубинурия
Беловатый	Жировое перерождение	Липурия, гной, кристаллы фосфатов
Молочный	Лимфостаз почек	Хилурия

Изменение цвета мочи часто зависит от наличия солей. Так мочева кислота придает моче насыщенно-желтый цвет, ураты – кирпично-красный, фосфаты формируют белый осадок.

Прозрачность мочи. Моча в норме прозрачна. Мутность может быть вызвана бактериями, эритроцитами, клеточными элементами, солями, жиром, слизью. Причины помутнения, как правило, устанавливаются с помощью простых методик:

- при нагревании или добавлении щёлочи исчезает мутность, вызванная **уратами**;
- при добавлении уксусной кислоты исчезает мутность, обусловленная выпадением **фосфатов**;
- при добавлении соляной — **оксалатов**. Если мутность исчезает при добавлении спирта или эфира, это может указывать на присутствие в моче жира;
- мутность, связанная с наличием гноя, не исчезает ни от нагревания, ни от добавления кислот, а добавление щёлочи вызывает образование густой стекловидной массы.

Более точно причины помутнения позволяет установить микроскопическое исследование мочевого осадка.

Количество мочи зависит от водного режима. Здоровые взрослые люди в течение суток выделяют с мочой от 0,6 до 2,0 л жидкости. При этом отношение дневного объема

выводимой мочи к ночному соответствует 3–4:1. Увеличение ночного диуреза называется никтурия. Наблюдается при гипертрофии простаты, диабете, нарушении сердечно-сосудистой системы, тяжелые поражения почек. Состояние, при котором суточный объем (диурез) мочи превышает 2 л, называется полиурией. Отмечается при обильном питье, сахарном и несахарном диабете, нефросклерозе, эндокринных нарушениях мочеобразования.

При выделении за сутки менее 500 мл мочи констатируют олигурию. Олигурия подразделяется на преренальную, ренальную и постренальную. Преренальная олигурия обусловлена недостаточностью кровенаполнения почек (уменьшение объема циркулирующей крови, падение тонуса сосудов, кровотечение, стеноз почечных сосудов). Почечная олигурия обусловлена нарушением фильтрации мочи, вследствие воспалительных изменений в клубочках почек (гломерулонефрит, вирусные и бактериальные инфекции, тубулоинтерстициальный некроз). Постренальная олигурия связана с обтурацией мочевыделительной системы камнем, кровавым сгустком, опухолью.

Полное прекращение выделения мочи называется анурией (физиологическая у новорожденных в течение первых часов жизни). Наблюдается при тяжелом поражении почек, острой почечной недостаточности, прогрессирующем перитоните, отравлениях.

Дизурия - расстройство мочеиспускания, может быть поллакиурия – частое мочеиспускание, оллакиурия – редкое мочеиспускание и энурез – недержание мочи.

Относительная плотность мочи зависит от концентрационной способности почек. Кроме того, плотность мочи зависит от глюкозурии и протеинурии. Диапазон относительной плотности в течение суток должен быть от 1,003 до 1,028. Причину нарушений концентрационной функции почек лучше анализировать в динамическом наблюдении. Для этого используется проба Зимницкого. Суть пробы Зимницкого заключается в измерении относительной плотности мочи в 8-ми отдельных порциях, собранных в течение суток через каждые три часа (6-9, 9-12, 12-15, 15-18, 18-21, 21-00, 00-3 и 3-6 часов). Чем больше разница между максимальным и минимальным значением относительной плотности, тем выше функциональная способность почек. В норме она должна быть не менее 0,007. В первую очередь эта проба более чувствительна к выявлению патологии канальцев. Гипостенурия – нарушение процесса концентрирования первичного ультрафильтрата при сохранении разведения мочи. Гиперстенурия – повышение относительной плотности мочи. Изостенурия – постоянная величина относительной плотности мочи в течение суток.

Реакция мочи в норме является показателем характера питания. При смешанном питании характерно преобладание кислых продуктов в пище, поэтому pH мочи 5,5–6,5. Для вегетарианцев характерна нейтральная или щелочная реакция. При смешанном питании щелочная моча может быть признаком инфицирования мочевых путей, поскольку микрофлора преобразует мочевины (компонент мочи) в аммоний, защелачивая мочу. В клинической практике определение pH важно в связи с тем, что одни препараты, используемые в нефрологии, эффективно действуют в кислой среде, другие – в щелочной среде.

Глюкозурия расценивается как явление патологическое. Глюкоза свободно фильтруется почечными клубочками и в норме полностью реабсорбируется клетками проксимальных канальцев. Перенос глюкозы из просвета канальца через мембрану щеточной каемки происходит с помощью переносчика. Максимальное количество молекул глюкозы, реабсорбируемых из канальцевой жидкости в кровь, зависит от числа

переносчиков глюкозы. Если количество реабсорбируемой глюкозы превышает возможности переносчиков, то глюкоза появляется в моче. Максимальная концентрация глюкозы в крови, при которой не наблюдается глюкозурии, называется почечным порогом. В норме почечный порог составляет 10 ммоль/л глюкозы в крови. С возрастом почечный порог для глюкозы повышается. Количество переносчиков глюкозы снижается при хронических заболеваниях почек, при гипертонической болезни, при диабетической нефропатии. Это означает, что при этих заболеваниях глюкозурия может появляться при концентрации глюкозы в крови менее пороговой (<10 ммоль/л).

Кетонурия – содержание в моче кетоновых тел. Кетонурия не является непосредственным признаком поражения почек.

Кетоновые тела – это общее понятие для трех продуктов обмена веществ, которые образуются в печени: ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислота.

В норме кетоновые тела в общем анализе мочи отсутствуют. Хотя на самом деле за сутки с мочой выделяется незначительное количество кетоновых тел. Такие концентрации не могут быть определены обычными методами, используемыми в лабораториях, поэтому принято считать, что в норме в моче кетоновых тел нет.

Кетоновые тела обнаруживаются в общем анализе мочи при нарушении обмена углеводов и жиров, которое сопровождается увеличением количества кетоновых тел в тканях в крови.

В нормальных условиях организм черпает энергию в основном из глюкозы. Глюкоза накапливается в организме, в первую очередь в печени, в виде гликогена. Гликоген образует энергетический резерв, который может быть быстро мобилизован при необходимости компенсировать внезапный недостаток глюкозы. При дефиците глюкозы в организме гликоген под воздействием ферментов расщепляется до глюкозы, которая поступает в кровь. При физических и эмоциональных нагрузках, при болезнях с повышенной температурой и других повышенных затратах энергии запасы гликогена исчерпываются, организм начинает получать энергию из запасов жира. При распаде жира образуются кетоновые тела, которые выводятся с мочой.

По сравнению со взрослыми, у детей запасы гликогена намного меньше, использование жиров начинается раньше, и как результат, при анализе мочи обнаруживается кетонурия. У новорожденных повышение кетоновых тел в моче почти всегда вызывается недокормленностью. Если с кетоновыми телами в общем анализе мочи обнаруживается глюкоза, то это верный признак сахарного диабета.

Также кетоновые тела в общем анализе мочи появляются вследствие обезвоживания организма. Они обнаруживаются в моче при резком похудении, лихорадочных состояниях, голодании, тяжелых отравлениях с сильной рвотой и поносом. Кетоновые тела в моче при беременности могут свидетельствовать о наличии раннего токсикоза. Уровень кетоновых тел в моче выражается в ммоль/л или обозначается плюсами. Количество плюсов определяет уровень содержания кетоновых тел:

(+) – слабоположительная реакция;

(++) и (+++) – положительная;

(+++++) – резко положительная.

Протеинурия (обнаружение белка в моче) является важным и практически значимым симптомом поражения почек и мочевыводящих путей. Проникновение белка через почечный фильтр в просвет канальцев почек зависит от состояния базальной

мембраны капсулы клубочка, формы и размеров белковой молекулы, количества белка в плазме. В норме через почечный фильтр проходят белки с молекулярной массой до 70 кД (альбумин, легкие цепи иммуноглобулинов, многие ферменты). В норме концентрация белка в разовой порции мочи не должна превышать 0,033 г/л. В суточной моче допускается до 0,15 г/сутки. В моче здоровых людей обнаружено более двухсот видов белков, имеющих различное происхождение. Одни фильтруются из плазмы крови, другие имеют почечное происхождение или секретируются эпителием мочевого тракта.

Протеинурия может быть функциональной и органической. Функциональная протеинурия связана с гемодинамическим стрессом и может наблюдаться на фоне лихорадки, эмоционального стресса, после физической нагрузки или охлаждения. Увеличение экскреции белка с мочой при смене положения тела (из горизонтального в вертикальное), наблюдаемое чаще у подростков, называется ортостатической протеинурией.

Органическая (патологическая) протеинурия может быть преренальной, ренальной и постренальной.

Преренальная (перегрузочная) не связана с поражением почек. Она возникает в результате заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом низкомолекулярных белков (миеломная болезнь).

Ренальная протеинурия обусловлена поражением клубочков и канальцев почек. При этом страдает процесс фильтрации (гломерулярный тип протеинурии) или нарушается реабсорбция белков в проксимальных канальцах (тубулярный тип протеинурии). При повреждении клубочкового барьера (гломерулярный тип протеинурии) выделяют высокоселективную, селективную и неселективную протеинурию. При высокоселективном типе в моче обнаруживаются низкомолекулярные белки до 70 кД (альбумины). При селективной протеинурии в моче выявляют белки до 150 кД. При неселективной протеинурии в моче обнаруживаются белки с высокой молекулярной массой 830-930 кД (иммуноглобулины).

Постренальная протеинурия обусловлена попаданием воспалительного экссудата, богатого белком, в мочу (цистит, простатит).

Корректное количественное определение белка в моче в ряде случаев оказывается непростой задачей. Трудности ее решения определяются следующим рядом факторов:

- низким содержанием белка в моче здорового человека, часто находящимся на пороге чувствительности большинства известных методов;
- присутствием в моче множества соединений, способных влиять на ход химических реакций;
- значительными колебаниями содержания и состава белков мочи при различных заболеваниях, затрудняющими выбор адекватного калибровочного материала.

Количественные методы определения белка в моче можно разделить на турбидиметрические и колориметрические.

Турбидиметрические методы. К турбидиметрическим методам относятся:

- определение белка с сульфосалициловой кислотой (ССК),
- определение белка с трихлоруксусной кислотой (ТХУ),
- определение белка с бензетоний хлоридом.

Турбидиметрические методы основаны на снижении растворимости белков мочи вследствие образования суспензии взвешенных частиц под воздействием

преципитирующих агентов. О содержании белка в исследуемой пробе судят либо по интенсивности светорассеяния, определяемого числом светорассеивающих частиц (нефелометрический метод анализа), либо по ослаблению светового потока образовавшейся суспензией (турбидиметрический метод анализа).

Величина светорассеяния в преципитационных методах обнаружения белка в моче зависит от множества факторов: скорости смешивания реактивов, температуры реакционной смеси, значения рН среды, присутствия посторонних соединений, способов фотометрии. Тщательное соблюдение условий реакции способствует образованию стабильной суспензии с постоянным размером взвешенных частиц и получению относительно воспроизводимых результатов. Некоторые лекарственные препараты влияют на результаты турбидиметрических методов определения белка в моче, приводя к «ложноположительным» либо «ложноотрицательным» результатам. К ним относятся некоторые антибиотики (бензилпенициллин, клоксациллин и др.), рентгеноконтрастирующие йодсодержащие вещества, сульфаниламидные препараты. Турбидиметрические методы плохо поддаются стандартизации, но в настоящее время они широко используются в лабораториях из-за невысокой стоимости и доступности реактивов. Наиболее широко в России используется метод определения белка с сульфосалициловой кислотой.

Принцип метода с сульфосалициловой кислотой. Интенсивность помутнения при коагуляции белка сульфосалициловой кислотой, измеренная по оптической плотности при 620 нм, пропорциональна его концентрации.

Линейная зависимость сохраняется до концентрации белка 1 г/л. При более высоких концентрациях пробу следует развести в 2–3 раза, результат умножить на разведение. Результаты, получаемые данным методом чувствительны к изменениям температуры. Рекомендуется производить измерения при температуре +18–22° С.

Ложноположительные результаты могут быть получены при наличии в моче контрастных веществ, содержащих органический йод. Поэтому тест нельзя использовать у лиц, принимающих препараты йода. Ложноположительный тест может быть также обусловлен приемом сульфаниламидных препаратов, больших доз пенициллина и при высоких концентрациях в моче мочевой кислоты.

Колориметрические методы. Наиболее чувствительными и точными являются колориметрические методы определения общего белка мочи, основанные на специфических цветных реакциях белков.

К ним относятся: биуретовая реакция, метод Лоури, методы, основанные на способности различных красителей образовывать комплексы с белками: Понсо S, Кумасси бриллиантовый синий, пирогаллоловый красный.

В повседневной работе лаборатории при большом потоке исследований биуретовый метод является неудобным из-за большого числа операций. В то же время метод характеризуется высокой аналитической надежностью, позволяет определять белок в широком диапазоне концентраций и выявлять альбумин, глобулины и парапротеины со сравнимой чувствительностью, вследствие чего биуретовый метод рассматривают в качестве референтного и рекомендуют для сравнения других аналитических методов обнаружения белка в моче. Биуретовый метод определения белка в моче предпочтительно выполнять в лабораториях, обслуживающих нефрологические отделения, и использовать в тех случаях, когда результаты определения с помощью других методов представляются

сомнительными, а также для определения величины суточной потери белка у нефрологических больных.

Метод Лоури, обладающий более высокой чувствительностью по сравнению с биуретовым методом, сочетает биуретовую реакцию и реакцию Фолина на аминокислоты тирозин и триптофан в составе белковой молекулы. Несмотря на высокую чувствительность, данный метод не всегда обеспечивает получение надежных результатов при определении содержания белка в моче. Причиной тому служит неспецифическое взаимодействие реактива Фолина с небелковыми компонентами мочи (чаще всего аминокислотами, мочевой кислотой, углеводами). Отделение этих и других компонентов мочи путем диализа или осаждения белков позволяет с успехом использовать данный метод для количественного определения белка в моче. Некоторые лекарственные препараты (салицилаты, хлорпромазин, тетрациклины) способны оказывать влияние на данный метод и искажать результаты исследования.

Учитывая выраженные колебания уровня протеинурии в различное время суток, а также зависимость концентрации белка в моче от диуреза, различное его содержание в отдельных порциях мочи, в настоящее время при патологии почек принято оценивать выраженность протеинурии по суточной потере белка с мочой, то есть определять так называемую суточную протеинурию. Она выражается в г/сут.

При невозможности сбора суточной мочи рекомендуется определять в разовой порции мочи концентрации белка и креатинина. Поскольку скорость выделения креатинина в течение дня достаточно постоянна и не зависит от изменения скорости мочеотделения, отношение концентрации белка к концентрации креатинина постоянно. Данное отношение хорошо коррелирует с суточной экскрецией белка и, следовательно, может использоваться для оценки выраженности протеинурии. В норме отношение белок/креатинин должно быть менее 0,2. Белок и креатинин измеряют в г/л. Важным достоинством метода оценки выраженности протеинурии по соотношению белок-креатинин является полное исключение ошибок, связанных с невозможностью или неполным сбором суточной мочи.

Метод с пирогаллоловым красным. В 1983 г. Y. Fujita с соавторами предложили использовать для определения белка мочи органический краситель – пирогаллоловый красный (ПГК). Спустя 20 лет метод занял одно из первых мест, постепенно вытесняя все другие. Коммерческие наборы реагентов с использованием ПГК выпускает множество фирм, среди которых «Bayer Diagnostics», «Beckman», «Biodirect» и другие.

Принцип метода. Оригинальный метод основан на связывании комплекса красителя пирогаллоловый красный и молибдата натрия с молекулами белка в кислой среде (рН ~2,5). Комплекс устойчив к воздействию многих соединений, в том числе лекарственных препаратов, солей, оснований, кислот. Взаимодействие комплекса краситель-молибдат с белком приводит к изменению окраски пробы, которое регистрируется фотометрически при длине волны 600 нм через 10 мин при температуре 37°C. Количество белка определяют по градуировочному графику, построенному по стандартному раствору. Материалом для исследования служит моча или спинномозговая жидкость пациента. Метод линеен в области концентраций от 0,1 до 1,5 г/л. Чувствительность – не более 30 мг/л.

При микроскопическом исследовании мочевого осадка различают органическую и неорганическую часть.

Органическая часть представлена эритроцитами, лейкоцитами, цилиндрами и эпителием. *Эритроцитурия* – патологический мочевого синдром.

Преренальные	
Передозировка антикоагулянтов Гемофилия Гипо- и афибриногенемии Тромбоцитопении и тромбоцитопатии Тяжелые заболевания печени с нарушением синтеза факторов свертывания ДВС-синдром	
Почечные	
Клубочковые	Пролиферативные (первичные и вторичные гломерулонефриты) Непролиферативные (наследственный нефрит, мембранозная нефропатия, нефросклероз, сосудистые поражения)
Неклубочковые	Поликистоз почек, тубулоинтерстициальные поражения почек, опухоли, сосудистые и инфекционные поражения почек
Постренальные	
Повреждения лоханки и мочеточника	Закупорка, инфекция, камни, опухоль, пороки развития сосудов, туберкулез почки
Повреждение мочевого пузыря	Закупорка, инфекция, опухоль, пороки развития сосудов, травма
Прочие	
Гематурия, вызванная физической нагрузкой Нефроптоз Гипертрофия или аденокарцинома предстательной железы Эндометриоз Псевдогематурия	

Лейкоцитурия. У здорового человека при микроскопии осадка мочи обнаруживаются единичные лейкоциты в каждом поле зрения. Лейкоцитурия бывает, как правило, при инфекционных процессах в почках и мочеполовом тракте.

По типу обнаруженных лейкоцитов выделяют разные типы уроцитогамм: нейтрофильный (инфекция: пиелонефрит, туберкулёз); мононуклеарный (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит); лимфоцитарный (системная красная волчанка, ревматоидный артрит (системный вариант)); эозинофильный (аллергоз). По количеству выделенных лейкоцитов можно разделить на микролейкоцитурию (менее 200 в п/зр) и пиурию (более 200 в п/зр).

Уровень лейкоцитурии: почечный (тубулярный и гломерулярный) — при гломерулонефрите, интерстициальном нефрите; почечный (чашечки, лоханки) — при пиелонефрите, туберкулёзе, карбункуле почки, аномалиях положения почек, гипоплазии, поликистозе почек, гидронефрозе; внепочечный (мочеточники) — удвоение мочеточников, дивертикул мочеточника, мегалоуретер, эктопия мочеточника, ПМР, перегиб мочеточника; внепочечный (мочевой пузырь) — цистит, камни мочевого пузыря; внепочечный (уретра) — стриктура уретры, клапан уретры, свищ уретры, уретрит.

Клинический характер лейкоцитурии: абактериальная (интерстициальный процесс в почечной ткани), бактериальная (инфекция, туберкулёз).

Цилиндрурия – цилиндры в моче. Цилиндры представляют собой слепки почечных канальцев, состоящие из белка и гликозаминогликанов (гиалина). В норме гиалин секретируется почечным эпителием дистального канальца и выделяется с мочой в растворенном виде. Увеличение белка в моче, закисление мочи, наличие воспалительного

процесса в тубулярной части нефрона, замедление тока мочи по дистальным канальцам способствуют выпадению гиалина в осадок и агрегации белка.

В целях диагностики латентных форм воспалительных заболеваний почек и мочевых путей в нефрологической практике широко пользуются методами количественного подсчета эритроцитов, лейкоцитов и цилиндров. Это метод Аддиса-Каковского (подсчет эритроцитов, лейкоцитов и цилиндров в объеме суточной мочи) и метод Нечипоренко (в 1 мл мочи). В норме у взрослых выделяется 1×10^6 /л эритроцитов, $2-4 \times 10^6$ /л лейкоцитов и $0,02 \times 10^6$ цилиндров.

Эпителиальные клетки в моче имеют различное происхождение и попадают в мочу по мере ее прохождения по всему мочевому тракту. В осадке мочи можно встретить 3 вида эпителия: плоский эпителий, переходный эпителий и почечный эпителий. Моча проходит через почки, мочеточники и другие отделы мочевыделительной системы и постоянно соприкасается с эпителием. Иногда клетки эпителия отслаиваются, и их можно обнаружить при помощи микроскопического анализа осадка мочи. Так как строение клеток эпителия в различных органах отличается, в моче могут обнаруживаться отдельные виды эпителиальных клеток.

Плоский эпителий. У мужчин плоский эпителий попадает в мочу только из нижней трети мочеиспускательного канала, и в моче здоровых мужчин он практически не встречается. У женщин плоский эпителий попадает в мочу из мочеиспускательного канала и влагалища, поэтому в женской моче он практически всегда присутствует. Особого диагностического значения клетки плоского эпителия не имеют, однако увеличение их количества наблюдается при инфекции мочевыводящих путей. В нативном препарате клетки плоского эпителия располагаются разрозненно или небольшими пластами. Клетки имеют округлую форму, их диаметр в 6-8 раз превышает диаметр эритроцита, бесцветны, их цитоплазма гомогенная или нежно зернистая. В центре цитоплазмы просматривается большое, занимающее меньшую часть клетки, ядро.



Переходный эпителий выстилает лоханки почек, мочеточники, мочевой пузырь, крупные протоки предстательной железы и верхний отдел мочеиспускательного канала. Клетки переходного эпителия в моче здоровых встречаются редко в единичном количестве. Отторгнутые клетки переходного эпителия характеризуются полиморфизмом величины и формы (полигональные, округлые, цилиндрические). Размер их может превышать диаметр эритроцита в 5-10 раз, ядра хорошо различимы.

Почечный эпителий. Наличие клеток почечного эпителия в моче является характерным признаком поражения паренхимы почек. В моче здоровых людей почечный эпителий в норме не обнаруживается. У новорожденных иногда присутствуют единичные клетки почечного эпителия. Почечный эпителий может появиться при пиелонефритах, гломерулонефритах, интоксикациях, определенных инфекционных заболеваниях, расстройствах кровообращения. Клетки, как правило, округлой формы, небольшого размера, с центрально расположенным ядром.

Неорганизованный осадок мочи представлен солями разной химической природы. Физиологическими компонентами мочи является мочевины, креатинин.

Мочевина представляет собой продукт метаболизма белков, в норме экскретируемый почками. Концентрация мочевины в крови от 2,5 до 8,3 ммоль/л

считается физиологически допустимой. Увеличение концентрации мочевины в крови, сопровождающееся выраженным клиническим синдромом интоксикации, называется уремией. Сама мочевина мало токсична, но токсичны вещества накапливающиеся вместе с ней. Поэтому мочевины рассматривают как маркер интоксикации. У больных с уремией отмечается пониженное содержание мочевины в моче.

Креатин образуется в печени и стоком крови доставляется в мышечную ткань, где происходит его фосфорилирование с образованием креатинфосфата. Креатинфосфат является макроэргом, используемым при сокращении мышечными волокнами. В миофибриллах происходит его разрушение с выделением энергии. Образовавшийся в результате реакции креатинин, будучи беспороговым веществом, выделяется с мочой. Уровень его концентрации в крови и моче определяется в основном мышечной массой и выделительной способностью почек. Суточное выделение креатинина с мочой относительно постоянно, поэтому определение его концентрации в крови и моче широко используют для оценки функционального состояния почек.

Методы, определяющие очистительную способность почек, основываются на сравнении содержания определенных веществ в крови и моче. Клубочковый клиренс представляет клубочковую фильтрацию и соответствует количеству выделенной первичной мочи (мл) за 1 мин. В клинической практике используется метод Реберга.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма нуклеопротеинов. При поражении почек нарушается выделение мочевой кислоты с мочой.

С клинической точки зрения процесс диагностики поражения почек целесообразно строить на синдромно-нозологическом принципе. Различают следующие **синдромы поражения почек**: мочевой, нефротический, гипертонический, остроснефритический, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, синдром канальцевой дисфункции.

Мочевой синдром наиболее постоянный признак поражения мочевыделительной системы. В понятие мочевой синдром входят протеинурия, гематурия, лейкоцитурия и цилиндрурия. При отсутствии экстраренальных признаков (отеки, гипертензия) изменения в моче являются единственным диагностическим критерием патологии почек. Например, гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом, хронический пиелонефрит с латентным течением, начальная стадия амилоидоза почек.

Нефротический синдром – состояние, характеризующееся генерализованными отеками, массивной протеинурией (выше 3,5 г/сутки), гипопроteinемией и гипоальбуминемией (менее 20 г/л), гиперлипидемией (холестерин выше 6,5 ммоль/л).

Гипертонический синдром связан с диффузными поражениями почек. Клинически проявляется в повышении артериального давления, лабораторно в снижении скорости клубочковой фильтрации.

Клинико-лабораторный комплекс остроснефритического синдрома складывается из олигурии, протеинурии, гематурии, нарастанием отеков и артериальной гипертензии. Возникновение остроснефритического синдрома наиболее характерно для острого нефрита.

Острая почечная недостаточность – синдром, характеризующийся внезапно развивающимися азотемией, изменениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, т. е. быстро возникающими нарушениями основных, прежде всего экскреторных, функций почек. Эти изменения являются результатом острого тяжелого

поражения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, обычно возникающего одновременно. К развитию ОПН могут приводить большое число причин, в первую очередь экзогенного характера, а также обструкция сосудов почек, закупорка мочевых путей, повреждение интерстициальной ткани.

Хроническая почечная недостаточность – понятие, которое включает в себя постепенное и постоянное ухудшение клубочковых и канальцевых функций почек такой степени, что почка не может больше поддерживать нормальный состав внутренней среды. Совокупность клинических и лабораторных симптомов, развивающихся при ХПН, называется уремией. ХПН представляет собой конечную фазу любого прогрессирующего почечного поражения. В числе наиболее частых причин ХПН различают: хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, амилоидоз, поликистоз.

Канальцевые дисфункции (тубулопатии) составляют группу нефропатий, течение которых характеризуется ранним частичным или генерализованным повреждением канальцевых функций при нормальной или несколько сниженной клубочковой фильтрации. Тубулярные изменения первичны, клубочковые повреждения могут развиваться на более поздних стадиях болезни и имеют вторичный характер.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Фильтрация, реабсорбция, клиренс, почечный порог.
2. Нормальные уровни физиологических компонентов мочи: мочевины, креатинина, креатин, мочевая кислота.
3. Основные заболевания почек:
 - 1) гломерулонефрит,
 - 2) пиелонефрит,
 - 3) почечная недостаточность,
 - 4) нефротический синдром,
 - 5) нефролитиаз.
4. Нарушения диуреза: полиурия, олигоурия, анурия, никтурия.
5. Патологические компоненты мочи: глюкозурия, протеинурия и ее виды.
6. Синдромы поражения почек:
 - 1) мочевого
 - 2) нефротический
 - 3) гипертонический
 - 4) остонефритический
 - 5) острая почечная недостаточность
 - 6) хроническая почечная недостаточность
 - 7) синдром канальцевой дисфункции.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, основных параметров общего анализа мочи.
2. Записать способы проведения пробы Реберга.
3. Записать основные синдромы при заболеваниях почек.

Тема занятия 2: Лабораторная оценка водно-электролитного баланса.

Цель занятия: Изучить основы водно-солевого обмена. Иметь понятие о положительном и отрицательном водном балансе. Освоить механизмы развития отеков при различных заболеваниях. Знать обмен натрия, его регуляцию и виды нарушений. Знать биологическую роль калия и причины развития гипер- и гипокалиемии. Освоить основы кальциевого обмена. Клинические проявления нарушения уровней кальция. Знать обмен фосфора, клиническое значение гипер- и гипофосфатемии. Иметь представление о методах диагностики нарушений водно-солевого обмена.

Перечень знаний и практических навыков:

- Определить положительный и отрицательный водный баланс;
- Знать механизмы развития отеков при недостаточности сердечно-сосудистой системы и болезнях почек;
- Изучить гипернатриемию, её виды, механизмы развития;
- Охарактеризовать гормональную регуляцию выведения натрия почками.
- Описать роль ионов калия в мышечном сокращении, поддержании функций сердечно-сосудистой системы, почек;
- Знать понятие гипер- и гипокалиемии, клинические проявления;
- Изучить роль кальция, гипер- и гипокальциемию у детей и взрослых;
- Определить клиническое значение нарушений уровня фосфора;
- Овладеть методами определения показателей минерального обмена;
- Проводить диагностическую оценку электролитного состава крови и мочи;
- Уметь оценить нарушения водно-электролитного баланса.

Водно-солевой обмен – совокупность процессов поступления воды и солей (электролитов) в организм, их всасывания, распределения во внутренних средах и выделения. Суточное потребление человеком воды составляет около 2,5 л, из них около 1 л он получает с пищей. Системы регуляции водно-солевого обмена обеспечивают поддержание общей концентрации электролитов (натрия, калия, кальция, магния) и ионного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкости на одном и том же уровне. Точная регуляция водно-солевого обмена у здорового человека позволяет поддерживать не только постоянный состав, но и постоянный объем жидкостей тела, сохраняя практически одну и ту же концентрацию осмотически активных веществ и кислотно-щелочное равновесие. Нарушения водно-солевого обмена проявляются накоплением жидкости в организме, появлением отеков или дефицитом жидкости, понижением или повышением осмотического давления крови, нарушением электролитного баланса, т.е. уменьшением или увеличением концентрации отдельных ионов (гипокалиемией и гиперкалиемией, гипокальциемией и гиперкальциемией и др.), изменением кислотно-щелочного состояния – ацидозом или алкалозом. Знание патологических состояний, при которых меняется ионный состав плазмы крови или концентрация в ней отдельных ионов, важно для дифференциальной диагностики различных заболеваний.

Общий объем жидкости организма подразделяется на внутриклеточную (~40% массы тела) и внеклеточную (20–25% массы тела) жидкость. Внеклеточная жидкость разделяется на межклеточную (~15% массы), внутри-сосудистую (плазма и лимфа, около 5% массы), и внутрисполостную (плевральная, брюшинная, спинномозговая, перикардальная, суставная жидкость, 1–2%).

При ряде физиологических и патологических состояний часто бывает необходимо определить объем циркулирующей жидкости. С этой целью в кровь вводят специальные вещества (например, краситель синий Эванса или меченный ^{131}I альбумин). Зная количество вещества, введенного в кровоток, и определив через некоторое время его концентрацию в крови, рассчитывают объем циркулирующей жидкости.

Общий объем воды в организме измеряют по распределению оксидов дейтерия (D_2O) и трития (T_2O). Вода, в состав которой входит тритий или дейтерий, равномерно смешивается со всей водой, содержащейся в теле. Содержание внеклеточной жидкости определяют с помощью веществ, не проникающих внутрь клеток (инулин, маннитол, тиосульфат). Объем внутриклеточной воды равен разности между общим объемом воды и объемом внеклеточной жидкости.

Разные жидкостные пространства организма разделяются между собой клеточными мембранами, сосудистыми и эпителиальными стенками, серозными и синовиальными оболочками, которые обладают избирательной проницаемостью. Жидкости и растворенные вещества перемещаются через биологические мембраны под действием различных движущих сил. Транспорт веществ может быть либо активным, либо пассивным. Мембраны клеток сравнительно высоко проницаемы для воды. Проницаемость их для растворенных веществ значительно ниже, кроме того, она зависит от молекулярных свойств того или иного вещества.

Главным фактором, поддерживающим необходимое равновесие между внеклеточным и внутриклеточным объемами жидкости, является **осмотическое давление крови**, играющее исключительно важную роль в обеспечении метаболического гомеостаза и поддержании уровня кровяного давления. Осмотическое давление является непрямой характеристикой содержания воды и концентрации веществ в растворе. Чем оно выше, тем меньше в растворе содержание воды и выше концентрация растворенного вещества. Осмотическое давление раствора прямо пропорционально концентрации растворенных в нем частиц. Осмотическое давление - это давление, производимое молекулами растворённого вещества на полупроницаемые стенки сосуда. Осмотическое давление стремится уравнивать концентрации обоих растворов вследствие встречной диффузии молекул растворённого вещества и растворителя.

Осмотическое давление раствора пропорционально его осмолярности. Осмолярность – сумма концентраций катионов анионов и неэлектролитов, т.е. всех кинетически активных частиц в 1 л раствора. Она выражается в миллиосмолях на литр (мосм/л).

Осмолярность плазмы крови на 95% связана с электролитами (натрий, хлориды, калий), почти на 5% – с неэлектролитами (глюкоза, мочевины), и всего на 0,1% – с белками вследствие их низкой молярной концентрации, несмотря на значительное весовое содержание в плазме (65–85 г/л). Вместе с тем белковый компонент осмолярности (онкотическое давление) исключительно важен для перехода воды из тканей в сосудистое русло и наоборот, так как содержание электролитов и большинства неэлектролитов быстро выравнивается по обе стороны сосудистой стенки, но она малопроницаема для белков. В осмотическом давлении и регуляции обмена воды и солей между разными компартментами тканей имеет значение коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление белков, которое у здоровых составляет порядка 0.03–0.04 атм. Именно его понижение является одним из основных механизмов формирования отека.

Показатели осмолярности в норме

Плазма крови	Моча	СМЖ	Индекс осмолярности	Клиренс свободной воды
280-300 мосм/л	600-1200 мосм/л	270-290 мосм/л	2,0-3,5	(-1,2) – (-3,0) мл/мин

Определение осмолярности является сложным лабораторным исследованием. Оно позволяет вовремя выявить симптомы таких нарушений, как гипоосмолярность, то есть снижение осмолярности плазмы крови, и гиперосмолярность – повышение осмолярности. Причиной снижения осмолярности могут послужить различные факторы, например, превышение уровня свободной воды, содержащейся в плазме крови относительно объема растворенных в ней кинетических частиц. Гипоосмолярностью считается состояние, когда уровень осмолярности плазмы становится ниже 280 мосм/л. При снижении осмолярности наблюдается утомляемость, головная боль, тошнота, рвота. При выраженной гипоосмолярности у больного наблюдаются патологические рефлексy, олигурия, бульбарный паралич и угнетение сознания.

Гиперосмолярность вызывается повышением осмолярности плазмы крови выше 350 мосм/л. Гиперосмолярность является самой частой причиной комы при сахарном диабете. Наблюдение за уровнем осмолярности плазмы крови имеет огромное значение, поскольку позволяет контролировать стабильное состояние организма и вовремя предотвращать разного рода нарушения.

Кроме того, определение осмолярности помогает выявлять и целенаправленно лечить гиперосмолярные коматозные состояния и гипоосмолярные гипергидратации, диагностировать острую почечную недостаточность (ОПН) в раннем периоде, оценивать эффективность трансфузионно-инфузионно-терапии, диагностировать острую внутричерепную гипертензию.

Большое значение имеет осмометрия для ранней диагностики острой почечной недостаточности (ОПН). Классические индикаторы ОПН – мочевины и креатинин – повышаются в крови только тогда, когда в патологический процесс вовлечены, более 50% нефронов (на 3–4 день олигурии), поэтому они в ранней диагностике ОПН роли не играют. С учетом патогенеза ОПН, в основе которого лежит преимущественное поражение канальцевого аппарата, для ранней диагностики ОПН важно изучение осмотического концентрирования мочи канальцевым эпителием. В этой связи высокой прогностической ценностью обладает метод определения осмолярности мочи и клиренс свободной воды (КСВ) в максимально ранние сроки у больных с угрозой развития ОПН. Величина осмолярности мочи 350–400 мосм/л является критическим уровнем, предшествующим ОПН, особенно в сочетании с низким выделением мочевины.

КСВ является чувствительным показателем концентрационной функции почек. В норме он составляет от (-1,2) до (-3) мл/мин. и увеличивается, т.е. сдвигается в положительную сторону, при развитии почечной недостаточности. По увеличению КСВ можно диагностировать ОПН на 24–72 ч. раньше, чем по изменению классически конечных показателей – urea и creat.

КСВ рассчитывается следующим образом: измеряют осмолярность мочи (осм) и плазмы, отношение между которыми называется индексом осмолярности, в норме он

равен 2,0–3,5. Затем рассчитывают осмотический клиренс ($C_{осм}$) – объем плазмы (в миллилитрах), полностью очищенной от осмотически активных веществ, за 1 мин., по формуле:

$$C_{осм} = (V_m \times O_{см}) : O_{пл}$$

где V_m – скорость мочеотделения, мл/мин.

KCB – разность между минутным объемом мочи и осмотическим клиренсом

$$KCB = V_m - C_{осм}$$

Прогрессивное увеличение осмолярности плазмы и низкая осмолярность мочи, а также соответственно значительное снижение индекса осмолярности является одним из показателей поражения паренхимы почек.

В среднем человек потребляет около 2,5 л воды в сутки. Примерно половина этого количества поступает с питьем, а вторая половина приходится на долю воды в составе пищи и так называемой "метаболической" воды, образующейся в результате распада органических веществ. Выведение воды осуществляется почками, кишечником, легкими и кожей. В среднем за сутки около 1,4 л воды выводится с мочой, 100 мл с калом и 900 мл удаляется в виде паров с поверхности кожи и через легкие.

В норме поступление воды в организм равняется ее потерям, составляя "нулевой" суточный водный баланс организма. При положительном балансе развивается гипергидратация (избыток воды, повышение артериального давления, отеки), при отрицательном – дегидратация (недостаток воды, обезвоживание).

Так, многие заболевания характеризуются избытком воды и электролитов в организме, что клинически проявляется в виде отечного синдрома (нефротический синдром при болезнях почек, сердечная недостаточность при болезнях системы кровообращения, цирроз печени др.). Пациент может отмечать повышение массы тела, появляются тошнота, не приносящая облегчения рвота. Кожа и слизистые влажные, температура тела часто снижена. Определяются периферические отеки, жидкость в брюшной и грудной полости. Диурез снижен. Имеют место апатия, сонливость, головная боль, возможно развитие судорожного синдрома.

При заболеваниях, сопровождающихся потерей жидкостей (гипертермические синдромы, болезни почек с полиурией, сахарный и несахарный диабет, синдром недостаточности коры надпочечников, гиперсекреция паратгормона, гипервитаминоз D, неукротимая рвота, болезни органов пищеварения с диареей, воспалительные заболевания с вовлечением в патологический процесс серозных оболочек, др.), а также при нерациональном и бесконтрольном применении мощных петлевых диуретиков, развивается отрицательный водно-электролитный баланс. Клинически он проявляется лишь тогда, когда потеря внеклеточной воды составляет не менее 1/3 ее общего объема. Признаки отрицательного водно-электролитного баланса – сильная головная боль, падение массы тела, жажда, сухость и снижение эластичности кожи и слизистых оболочек, повышение средней температуры тела, нарушение ритмов дыхания и сердечных сокращений, падение артериального давления, в тяжелых случаях вплоть до коллапса, помрачение сознания, судороги, рост гематокрита.

Регуляция водно-солевого обмена у здорового человека позволяет поддерживать не только постоянный состав, но и постоянный объем жидкостей тела. Регуляция водно-солевого обмена осуществляется при участии нескольких физиологических систем. Сигналы, поступающие от специальных рецепторов, реагирующих на изменение концентрации

осмотически активных веществ, ионов и объема жидкости передаются в центральную нервную систему, после чего выделение из организма воды и солей и их потребление меняется. Так, при увеличении концентрации электролитов и уменьшении объема циркулирующей жидкости (гиповолемии) появляется чувство жажды, а при увеличении объема циркулирующей жидкости (гиперволемии) оно уменьшается. Увеличение объема циркулирующей жидкости за счет повышенного содержания воды в крови (гидремия) может быть компенсаторным, возникающим после массивной кровопотери. Гидремия представляет собой один из механизмов восстановления соответствия объема циркулирующей жидкости емкости сосудистого русла. Патологическая гидремия является следствием нарушения водно-солевого обмена, например, при почечной недостаточности и др. У здорового человека может развиваться кратковременная физиологическая гидремия после приема больших количеств жидкости. Выведение воды и ионов электролитов почками контролируется нервной системой и рядом гормонов. В регуляции водно-солевого обмена участвуют и вырабатываемые в почке физиологически активные вещества — производные витамина D₃, ренин, кинины и др.

Основной способ регуляции водно-солевого обмена направлен на поддержание постоянства внутренней среды организма, или гомеостаза. Происходит она **нейрогуморальным путем**, то есть в ответ на возбуждение определенных рецепторов нервной системы, выделяются гормоны, которые уменьшают или увеличивают выведение жидкости из организма.

Существует несколько **типов рецепторов**, участвующих в регуляции:

- Волюморорецепторы, реагирующие на изменение внутрисосудистого объема;
- Осмотрецепторы, воспринимающие информацию об осмотическом давлении;
- Натриорецепторы, определяющие концентрацию натрия в средах организма.

Нервный импульс от воспринимающих центров передается в гипофиз и гипоталамус, расположенные в головном мозге. В ответ на это синтезируется и выделяется несколько **видов гормонов**:

- **Антидиуретический гормон** (вазопрессин), синтезируемый в нейронах гипоталамуса в ответ на повышение концентрации ионов натрия и увеличение осмотического давления внеклеточной жидкости. АДГ воздействует на собирательные трубочки и дистальные каналы почек. При его отсутствии моча не концентрируется и в сутки ее может выделяться до 20 литров. Другой мишенью действия АДГ является гладкомышечная мускулатура. При высоких концентрациях происходит спазм сосудов и повышение давления.
- **Альдостерон** – самый активный минералокортикоид, образуется в коре надпочечников. Синтез и секреция стимулируются низкой концентрацией натрия и высокой калия. Альдостерон вызывает синтез транспортных белков натрия и калия. Благодаря этим переносчикам излишки калия удаляются с мочой, а ионы натрия задерживаются за счет реабсорбции в каналах нефронов.
- **Предсердный натрийуретический фактор**, на синтез которого влияет повышение артериального давления, осмолярности крови, частоты сердечных сокращений, уровня катехоламинов. ПНФ приводит к повышению почечного кровотока, увеличению скорости фильтрации и выведения натрия. Этот гормон снижает давление, так как вызывает расширение периферических артерий.
- **Паратиреоидный гормон**, отвечающий за метаболизм кальция и вырабатываемый околощитовидными железами. Стимулом для секреции является снижение концентрации

кальция в крови. Он приводит к увеличению абсорбции калия почками и кишечником и выведению фосфатов.

Выделяют следующие **типы нарушений водно-электролитного баланса (общего количества воды и натрия в организме)**:

1. **Гипоосмотическая гипергидратация.** Это состояние возникает, когда поступление в организм воды (без электролитов) превышает ее выделение. Происходит «разбавление» внеклеточной жидкости и снижение осмотического давления. Осмотическое давление внутри клетки становится выше, чем во внеклеточной жидкости и вода идет в клетки против осмотического градиента. Это приводит к набуханию клеток и нарушению их функции. Развивается так называемое водное отравление. Клинически это проявляется тошнотой и рвотой, слизистые оболочки повышено влажные, сонливость, головная боль, подергивание мышц, судороги. В тяжелых случаях развиваются отек легких, асцит, гидроторакс. Водную интоксикацию можно устранить внутривенным введением гипертонического раствора хлорида натрия и резким ограничением потребления воды.

2. **Гиперосмолярная гипергидратация.** Этот вид нарушений водно-солевого обмена возникает при одновременном введении в организм большого количества воды и электролитов. Осмотическое давление в межклеточном пространстве резко возрастает, вода выходит из клеток, наступает их обезвоживание. Это проявляется тяжелым чувством жажды при избытке воды в организме. Дегидратированные клетки погибают. Это состояние наступает при питье морской воды.

3. **Гипоосмолярная гипогидратация** наблюдается в тех случаях, когда организм теряет большое количество воды и электролитов (неукротимая рвота беременных, профузные поносы, усиленное потоотделение, сахарный и несахарный диабет), но восполняет его за счет введения воды без соли. В этом случае осмотическое давление в клетках становится выше осмотического давления во внеклеточных пространствах, вода идет в клетки и наступает их отек. Поскольку при указанных выше патологических состояниях потеря воды все же превышает ее поступление в организм, происходит сгущение крови, повышение ее вязкости, что может повести к тяжелым расстройствам кровообращения. Таким образом, при больших потерях воды жажду надо утолять подсоленной водой, чтобы вводить в организм также и электролиты.

4. **Гиперосмолярная гипогидратация** наступает тогда, когда потеря воды превышает ее введение в организм и эндогенное образование. В этом случае теряется небольшое количество электролитов. Если потерянная жидкость не компенсируется питьем, то осмотическое давление в межклеточных пространствах превышает осмотическое давление в клетках и вода начинает идти в области с более высоким осмотическим давлением, происходит обезвоживание клеток и их гибель. Аналогичная ситуация возникает и в том случае, если вода в организм вообще не поступает, как, например, при абсолютном «сухом» голодании. Дефицит воды с относительно небольшой потерей электролитов возникает за счет усиленного потоотделения при перегревании организма или при тяжелой физической работе. Вода теряется при длительной гипервентиляции легких, после приема мочегонных средств, не обладающих салуретическим эффектом.

Одним из наиболее распространенных видов патологии водно-солевого обмена являются отеки - скопление в полостях тела и в межклеточных пространствах воды и электролитов. К основным причинам их возникновения относится избыток натрия во внутрисосудистом и интерстициальном пространствах, чаще при заболеваниях почек,

хронической печеночной недостаточности, повышении проницаемости сосудистых стенок. При сердечной недостаточности избыток натрия в организме может превосходить избыток воды. В зависимости от того, в каких участках тела происходит задержка жидкости и солей, различают следующие формы отеков. При скоплении жидкости и электролитов в подкожной клетчатке этот вид отека называется **анасарка**, в грудной полости – **гидроторакс**, в околосердечной сумке – **гидроперикард**, в брюшной полости – **асцит**, в мошонке – **гидроцеле**.

Выделяют внутриклеточный и внеклеточный отек.

Развитию внутриклеточного отека способствуют угнетение обменных процессов в тканях и ухудшение питания клеток. Например, при уменьшении кровоснабжения тканей доставка кислорода и питательных веществ к тканям снижается. Если кровоток станет настолько мал для поддержания обменных процессов на должном уровне, произойдет угнетение ионных насосов клеточной мембраны. Утечка ионов натрия из внешней среды внутрь клеток, компенсируемая до этого момента насосами, приводит к повышению концентрации натрия и движению воды в клетку.

Накопление жидкости во внеклеточном пространстве приводит к внеклеточному отеку и встречается при различных состояниях. Отеки возникают по причине возрастания фильтрации в капилляре либо в результате нарушения лимфооттока, который способствует возврату жидкости из межклеточного пространства в кровь.

Причинами развития отеков являются:

1. **Возрастание давления в капиллярах.** При повышении давления в артериальной части капилляров жидкость интенсивнее переходит из сосудистого русла в ткани. Повышение давления в венозной части капиллярного русла препятствует переходу жидкости из ткани в сосуды. Повышение давления в артериальной части капилляров встречается крайне редко и может быть связано с общим увеличением объема циркулирующей крови. Повышение давления в венозной части бывает в условиях патологии достаточно часто, например, при венозной гиперемии, при общем венозном застое, связанном с сердечной недостаточностью. В этих случаях жидкость задерживается в тканях и развивается отек.

2. **Повышение проницаемости сосудисто-тканевых мембран.** Это вызывает усиление циркуляции жидкости между кровеносным руслом и тканями. Повышение проницаемости мембран может наступать под влиянием биологически активных веществ (гистамин), токсических факторов (ионы хлора), фермента гиалуронидазы микроорганизмов, который, воздействуя на гиалуроновую кислоту, ведет к деполимеризации мукополисахаридов клеточных мембран и вызывает повышение их проницаемости.

3. **Изменение осмотического давления.** Накопление в межклеточных пространствах и полостях тела электролитов ведет к повышению в этих областях осмотического давления, что вызывает приток воды.

4. **Снижение содержания белков в плазме.** При некоторых патологических состояниях онкотическое давление в тканях может становиться большим, нежели в сосудистом русле. В таком случае жидкость будет стремиться из сосудистой системы в ткани, и разовьется отек. Это происходит при потере белка с мочой (нефротический синдром), потери белка через участки поврежденной кожи при ожогах, ранах, нарушении синтеза белка (при болезнях печени, выраженном нарушении питания или дефицит белка в пище).

5. Нарушение оттока лимфы. При повышении давления в лимфатической системе вода из нее идет в ткани, что приводит к отеку. Наблюдается при онкологических заболеваниях, некоторых видах паразитарных инфекций (например, филяриозе), хирургических вмешательствах, атрезии или врожденной патологии лимфатических сосудов.

6. Снижение тканевого механического давления, когда уменьшается механическое сопротивление току жидкости из сосудов в ткани, как, например, при обеднении тканей коллагеном, повышении их рыхлости при усилении активности гиалуронидазы, что наблюдается, в частности, при воспалительных и токсических отеках.

Отеки, вызванные сердечной недостаточностью. Одной из наиболее частых и опасных причин отеков является сердечная недостаточность, при которой сердце не в состоянии нормально перекачивать кровь, поступающую из вен в артерии. Венозное давление возрастает, при этом возникает увеличение фильтрации в капиллярах. К тому же наблюдается тенденция к снижению артериального давления, что приводит к уменьшению выделения соли и воды почками и в свою очередь увеличивает объем крови и приводит к дальнейшему увеличению гидростатического давления в капиллярах, еще больше способствуя развитию отека. Снижение кровотока в почках усиливает также секрецию ренина, приводя к образованию ангиотензина II, что стимулирует секрецию альдостерона. Оба этих фактора вызывают дополнительную задержку воды и соли почками. Таким образом, если не принять мер по лечению сердечной недостаточности, совокупность всех этих факторов приведет к развитию генерализованных внеклеточных отеков.

У больных с **левожелудочковой недостаточностью** без значительных поражений правой половины сердца приток крови к легким не нарушен, однако отток через легочные вены затруднен из-за выраженной слабости левой половины сердца. Вследствие этого давление в сосудах легких, включая капилляры, значительно превышает норму, вызывая угрожающее жизни состояние – отек легких, который способен быстро прогрессировать и при отсутствии лечения привести к накоплению жидкости в легких и смерти в течение нескольких часов.

Правожелудочковая недостаточность обусловлена нарушением кровообращения по малому кругу вследствие дисфункции миокарда, поэтому иногда ее обозначают термином «легочное сердце».

По своему течению правожелудочковая недостаточность может быть острой или хронической, первичной или вторичной. Вторично правожелудочковая недостаточность может присоединиться к левожелудочковой после того, как в результате тяжелых расстройств легочного кровообращения повышается давление в сосудах системы легочной артерии и возникает перегрузка правых отделов.

При острой правожелудочковой недостаточности возникает легочная гипертензия, которая в конечном счете приводит к уменьшению выброса крови левым желудочком.

У пациента появляются и быстро нарастают учащенное сердцебиение, артериальная гипотония, одышка и чувство нехватки воздуха, отек легких вследствие повышенной проницаемости капилляров, набухание и пульсация яремных вен, акроцианоз, понижение кожной температуры.

В дальнейшем присоединяются признаки застоя крови в большом круге кровообращения:

- Увеличение печени, болезненность в правом подреберье вследствие натяжения ее капсулы;

- Отеки нижних конечностей, а затем и передней брюшной стенки;
- Скопление жидкости в брюшной и грудной полостях (асцит и гидроторакс);
- Нарушение кровоснабжения почек, олигурия.

Возможно развитие застойной гипертензии, гастрита, психических нарушений, обусловленных нарушением оттока из вен головного мозга.

Ранними признаками **хронической правожелудочковой недостаточности** являются стойкая тахикардия, отеочность или пастозность голеней, особенно к концу дня, проведенного на ногах, и увеличение печени.

Отеки подкожной клетчатки по мере нарастания правожелудочковой недостаточности становятся более стойкими и значительными и поднимаются выше, распространяясь на бедра, поясницу, брюшную стенку, в редких случаях - на верхние конечности. Отек склонен к смещению вниз, поэтому у лиц, проводящих день со спущенными ногами, больше отекают ноги, а у лежащих больных – область крестца. Скопление жидкости происходит в серозных полостях. Гидроторакс может быть двусторонним или только правосторонним. Асцит наблюдается чаще при длительно существующей правожелудочковой недостаточности. Если недостаточность связана с констриктивным перикардитом, то характерно раннее возникновение и значительная выраженность асцита. Гидроперикард редко бывает выражен настолько, чтобы определяться клинически или вызвать тампонаду. Воспалительной реакции со стороны серозных оболочек не наблюдается; транссудат содержит мало белка и имеет низкую относительную плотность по сравнению с воспалительным выпотом.

Увеличенная печень обычно болезненна при пальпации. Резкие боли в правом подреберье могут быть связаны с растяжением печеночной капсулы и более характерны для недлительно существующей или быстро нарастающей недостаточности. Значительное увеличение печени сопровождается ощущением тяжести в правом подреберье. Функция печени обычно остается удовлетворительной, хотя возможно некоторое увеличение билирубинемии и активности трансаминаз. При длительной и тяжелой правожелудочковой недостаточности может развиваться фиброз печени (кардиальный цирроз). При этом край печени уплотняется, размеры ее становятся более постоянными, у отдельных больных постепенно развивается желтуха. В редких случаях могут возникнуть острые некрозы печени со значительной желтухой и печеночной недостаточностью.

Обращают на себя внимание холодные конечности, акроцианоз, расширение шейных вен. В начальной стадии вены набухают лишь в положении лежа; по мере нарастания венозного давления они остаются набухшими и в положении сидя. При надавливании на печень увеличиваются венозное давление и набухание шейных вен. Время кровотока увеличено. Постоянными симптомами правожелудочковой недостаточности являются никтурия, олигурия. Часто наблюдается небольшая или умеренная протеинурия. В редких случаях протеинурия превышает 10 г/л. Застойный гастрит может проявляться снижением аппетита, тошнотой, болью в эпигастрии и препятствовать приему лекарств. Возможно появление симптомов гипоксии мозга.

Отеки, вызванные уменьшением выделения воды и соли почками. Как отмечалось ранее, большая часть NaCl, попавшего в кровяное русло, остается во внеклеточной жидкости, лишь небольшое его количество проникает в клетку, поэтому при почечной патологии, когда выделение соли и воды нарушено, они в большом количестве добавляются к внеклеточной жидкости. Большая часть воды и соли поступает в

межклеточную жидкость, в крови же остается небольшое количество. Главными результатами изменений являются: генерализованное увеличение объема внеклеточной жидкости (внеклеточный отек); повышение давления вследствие увеличения объема крови. Например, у детей с острым гломерулонефритом (почки вследствие воспалительного процесса в почечных клубочках не в состоянии профильтровывать необходимое количество жидкости) отмечаются значительные внеклеточные отеки во всех областях тела, а также обычно сопутствующая тяжелая гипертензия.

Для почечных отеков характерно:

- первоначально возникают в местах, где клетчатка наиболее рыхлая – на лице, на веках;
- отеки быстро появляются и увеличиваются, а также, быстро исчезают;
- распространяются отеки сверху вниз (располагаются в равномерной последовательности: на лице, туловище, верхних конечностях, нижних конечностях);
- температура кожи при почечных отеках теплая;
- отеки мягкие и подвижные (ямка после надавливания пальцем исчезает сразу);
- появляются отеки чаще всего утром;
- цвет отеков пастозный, бледный.

Отеки, вызванные снижением концентрации белка в плазме. Снижение концентрации белка в плазме вследствие как нарушения его синтеза в достаточном количестве, так и утечки белка из плазмы приводит к уменьшению онкотического давления, что, в свою очередь, повсеместно усиливает фильтрацию жидкости в капиллярах, приводя к внеклеточным отекам.

Одной из наиболее важных причин **снижения белка в плазме** является потеря белка с мочой при некоторых заболеваниях почек, носящих название нефротического синдрома. При различных заболеваниях почек почечные клубочки повреждаются, а их мембраны становятся проницаемыми для белков плазмы, что часто приводит к появлению большого количества белка в моче. Когда потери начинают превышать количество синтезированного организмом белка, его концентрация в плазме снижается. Значительные генерализованные отеки наблюдаются при концентрации белка в плазме ниже 25 г/л.

Системы регуляции водно-солевого обмена обеспечивают поддержание общей концентрации электролитов (натрия, калия, кальция и др.) и ионного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкости на одном и том же уровне. В плазме крови человека концентрация ионов поддерживается с высокой степенью постоянства и составляет (в ммоль/л): натрия – 136–145, калия – 3,5–5,1, кальция – 2,3–2,75 (в т.ч. ионизированного, не связанного с белками – 1,12–1,32). По сравнению с плазмой крови и межклеточной жидкостью клетки отличаются более высоким содержанием ионов калия и низкой концентрацией ионов натрия.

Натрий - основной ион внеклеточной жидкости, в ней содержится 96 % от общего количества натрия в организме (90–100 г). Нормальная концентрация Na в плазме крови – 136–145 ммоль/л; она поддерживается с высокой точностью, поскольку определяет осмолярность плазмы и водный обмен. Обычное потребление человеком NaCl составляет 8–15 г/сут, хотя реальная потребность организма в натрии несколько меньше. Избыток Na выводится через почки и потовые железы; потеря натрия через кишечник может наблюдаться при диареях.

Важнейшие биологические функции натрия:

1. Главная роль в поддержании осмолярности плазмы крови и внеклеточной жидкости в целом.

2. Участие (совместно с калием) в возникновении электрохимического потенциала на плазматических мембранах клеток, обеспечение их возбудимости и мембранного транспорта.

3. Стабилизация молекул белков и ферментов, обеспечение протекания ряда ферментативных реакций

Определение концентрации натрия в плазме является первостепенной задачей при диагностике нарушений водного баланса в организме. Осмолярность плазмы напрямую связана с уровнем натрия, поскольку натрий и связанные с ним ионы (обычно хлор) представляют около 90% веществ, растворенных во внеклеточной жидкости. Поэтому натрий справедливо считается индикатором осмолярности при различных состояниях. Снижение его концентрации в плазме всего на несколько миллиэквивалентов (ниже 134 ммоль/л) свидетельствует о таком нарушении, как гипонатриемия. Превышение нормальных показателей называют гипернатриемией.

Гипонатриемия – уменьшение концентрации натрия ниже 134 ммоль/л. Характеризуется проявлением апатии, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, нарушением рефлексов, тахикардией, анурией, гипотензией с потерей сознания, психозами. Снижение концентрации натрия в плазме может возникать по двум причинам: потери натрия из внеклеточной жидкости или избытка воды во внеклеточной жидкости.

Абсолютная гипонатриемия возникает при уменьшенном поступлении натрия в организм (например, у больных с сердечной недостаточностью, вынужденных соблюдать бессолевую диету) и потере натрия через ЖКТ, с мочой, кровью, большим количеством удаляемой асцитической и отечной жидкости, злоупотреблении диуретиками, первичном и вторичном гипокортицизме, хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, печеночной недостаточности, нефротическом синдроме, нарушении питания. Потеря натрия обычно связана с гипоосмолярной дегидратацией вследствие снижения объема внеклеточной жидкости, что встречается при диарее и рвоте. Злоупотребление диуретиками, которые снижают натрий-сберегающую способность почек, а также болезнь Аддисона, при которой вследствие снижения выработки гормона альдостерона нарушается способность почек реабсорбировать натрий, могут также приводить к умеренной гипонатриемии.

Относительная гипонатриемия связана с избыточной задержкой или поступлением жидкости в организме, что приводит к разбавлению внеклеточной жидкости и снижению концентрации натрия. Гипонатриемия чаще всего формируется при введении в организм жидкостей, не содержащих электролиты (например, при инфузии изотонического раствора глюкозы), что способствует разведению плазмы. К ней приводит и избыточная продукция антидиуретического гормона, которая способствует реабсорбции большего количества воды в собирательных трубочках почки, приводя к гипергидратации и гипонатриемии. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона отмечается не только при поражении ЦНС, но также у больных раком легкого, поджелудочной железы, воспалительными заболеваниями легких.

Гипернатриемия – увеличение концентрации ионов натрия выше 145 ммоль/л. Сопровождается тяжелым общим состоянием больных, повышением температуры тела, тахикардией. Увеличение концентрации натрия в плазме, что увеличивает ее осмолярность, может возникать либо в результате потери внеклеточной жидкостью воды, либо при попадании в нее избытка ионов Na^+ .

Абсолютная гипернатриемия – может быть обусловлена задержкой ионов электролита в плазме больных с повышенной функцией коры надпочечников (при гиперальдостеронизме, синдроме или болезни Иценко-Кушинга), усилением выделения натрия из тканей в плазму в процессе активации метаболизма у лиц, страдающих гнойно-септическими заболеваниями, судорогами, лихорадкой; при избыточной терапии солевыми растворами. Гипернатриемия может также возникать при увеличении поступления натрия во внеклеточную жидкость. Это часто приводит к гиперосмолярной дегидратации, т.к. избыточное содержание NaCl во внеклеточной жидкости обычно приводит к небольшой задержке воды почками. Например, гиперсекреция гормона альдостерона, вызывающего задержку натрия, может вызвать умеренную гипернатриемию и гипергидратацию. Умеренность гипернатриемии объясняется тем, что увеличение продукции альдостерона приводит к усиленной реабсорбции не только натрия, но и воды в почках.

Относительная гипернатриемия – вызывается повышенной потерей воды через кожу (профузный пот), легкие (длительная гипервентиляция), ЖКТ (тяжелая рвота или понос различной этиологии), почки (полиуретические состояния, характерные для несахарного диабета, диабетического ацидоза).

Когда первопричиной является потеря воды, возникает гиперосмолярная дегидратация. Такое состояние встречается при невозможности организма секретировать антидиуретический гормон (АДГ), который необходим почкам для реабсорбции воды. Снижение продукции АДГ способствует выделению большого количества разбавленной мочи (несахарному диабету), что, в свою очередь, приводит к обезвоживанию и возрастанию концентрации NaCl во внеклеточной жидкости. При некоторых заболеваниях почки становятся невосприимчивыми к АДГ, что приводит к нефрогенному варианту несахарного диабета. Более частой причиной гипернатриемии, связанной с уменьшением объема внеклеточной жидкости, является дегидратация (обезвоживание), когда потери воды превышают ее поступление. Примером подобного состояния может служить значительное потоотделение при тяжелых физических нагрузках.

Таким образом, при анализе содержания натрия в плазме и выборе правильного лечения нарушений в первую очередь следует установить причину: вызваны ли данные нарушения потерей (избытком) натрия или потерей (избытком) воды в организме.

Специализированные системы регуляции водно-минерального обмена:

- нервная регуляция через центральную нервную систему;
- органный регуляция через изменение функционирования почек, в которых активно идут процессы фильтрации и реабсорбции воды и ионов, а также кишечника, слюнных желез, легких и кожи с потовыми железами;
- гормональная регуляция.

Водно-солевой обмен регулируется антидиуретической и антинатрийуретической системами, поддерживающими, соответственно уровень воды и солей, прежде всего ионов натрия, в организме. Эфферентное звено этих систем представлено расположенными в сосудистой сети осмо- и волюморецепторами, большинство из которых размещено в предсердиях, устьях легочных вен и некоторых артериях.

Центральными органами регуляции являются нейросекреторные супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, контролирующие синтез антидиуретического гормона (вазопрессина), который через усиление реабсорбции воды в почечных канальцах

снижает диурез. С вазопрессином связано и чувство жажды, требующее приема новых порций жидкости. При избытке воды синтез гормона подавляется с усилением диуреза.

Задержка воды в организме осуществляется также за счет задержки натрия. Процесс регулируется альдостероном коркового вещества надпочечников, синтез которого находится под контролем соответствующих ядер гипоталамуса, передней части среднего мозга и эпифиза. Водно-солевой обмен со средой осуществляется не только через почки, но и кожу, легкие, желудочно-кишечный тракт.

Важнейшими гормонами, влияющими на обмен воды и натрия, являются:

- антидиуретический гормон гипофиза (АДГ, или вазопрессин) – повышает реабсорбцию воды в дистальных канальцах почек, "разбавляя" кровь, снижая ее осмолярность и увеличивая объем;

- альдостерон - гормон коры надпочечников – увеличивает почечную реабсорбцию натрия и вместе с ним воды; повышает осмолярность плазмы крови и увеличивает ее циркулирующий объем;

- предсердный и мозговой натрийуретический фактор (НУФ) – выделяется в ответ на растяжение предсердий и сосудов кровью; служит антагонистом альдостерона, увеличивая потери натрия и воды через почки и снижая циркулирующий объем крови.

Содержание натрия в организме регулируется в основном почками под контролем ц.н.с. через специфические натриорецепторы, реагирующие на изменение содержания натрия в жидкостях тела, а также волноморецепторы и осморецепторы, реагирующие на изменение объема циркулирующей жидкости и осмотического давления внеклеточной жидкости соответственно. Натриевый баланс в организме контролируется и ренин-ангиотензиновой системой, альдостероном, натрийуретическими факторами. При уменьшении содержания воды в организме и повышении осмотического давления крови усиливается секреция вазопрессина (антидиуретического гормона), который вызывает увеличение обратного всасывания воды в почечных канальцах. Увеличение задержки натрия почками вызывает альдостерон, а усиление выведения натрия – натрийуретические гормоны, или натрийуретические факторы.

Калий – главный внутриклеточный катион. Регулятор жидкости и давления. Участвует в поддержании осмотического давления и кислотно-основного состояния в клетках; вместе с натрием создаёт разность потенциалов по обе стороны клеточной мембраны, что обеспечивает энергией физиологические процессы, протекающие в мембранах, участвует в процессах биосинтеза белка, гликогена. АТФ, креатинфосфата, ацетилхолина. Участвует в передаче возбуждения по нервно-мышечному волокну.

Ионы кальция важны для течения многих процессов: нервно-мышечного возбуждения, мышечного сокращения, свертывания крови, проницаемости клеточных мембран, активности многих ферментов и перекисного окисления липидов.

Гипер-и гипокалиемия, клинические проявления

В организме человека содержится 150 г калия, из которых 98% находится в клетках и 2% – вне клеток. Больше всего калия содержится в мышечной ткани – 70% от общего его количества в организме, что в единицах концентрации составляет около 100 ммоль/кг мышечной ткани. Удельное содержание калия в эритроцитах – не более 87% ммоль/кг эритроцитарной массы. Около 7,5% от его общего количества находится в костной ткани. Баланс калия в организме складывается из равновесия между его поступлением, депонированием и выведением. Поступление калия в клетку находится под контролем

инсулина, катехоламинов, альдостерона, концентрации ионов водорода, интенсивности аэробных процессов. Перераспределение калия между вне- и внутриклеточной жидкостью зависит от значения pH внеклеточной жидкости: снижение pH – ацидоз, приводит к увеличению содержания калия в плазме, стимулируя обмен ионов водорода на внутриклеточный калий, напротив, повышение pH – алкалоз, способствует оттоку калия из внеклеточной жидкости в клетки и выхода из них ионов водорода. Почки являются неотъемлемой и важнейшей функциональной единицей в системе стабилизации уровня калия. На них приходится экскреция 90% калия, удаляемого из организма в течение суток. При избыточном содержании калия во внеклеточной среде возрастает количество выводимого с мочой калия, а при недостаточном поступлении калия в организм, его повышенном потреблении внутриклеточным пространством функционируют калий сберегающие почечные механизмы. Ренальные процессы обработки калия включают его фильтрацию, реабсорбцию и секрецию.

Определение концентрации калия в плазме (сыворотке) крови позволяет оценить глубину расстройств калиевого обмена, которые могут приводить к увеличению уровня калия в крови (**гиперкалиемии**) или к снижению его уровня (**гипокалиемии**).

Гиперкалиемия характеризуется нарушениями обмена калия, которые приводят к преходящему или устойчивому повышению его уровня в плазме крови более 5,1 ммоль/л. Гиперкалиемия наступает вследствие избыточного поступления калия в кровь (при алиментарной нагрузке; мобилизации из клеток; расстройствах регуляции уровня калия, его чрезмерным парентеральным введением) или недостаточное удаление калия почками. При нормальном или повышенном диурезе гиперкалиемия является временной. Гемолиз, тяжелые массивные повреждения тканей способствуют развитию гиперкалиемии вследствие освобождения калия из эритроцитов и клеток поврежденных тканей. Длительность и тяжесть гиперкалиемии при гемолизе и повреждении тканей будет определяться функциональным состоянием почек. Потерю клетками калия стимулируют алкоголь, фториды, деполяризующие миорелаксанты, сердечные гликозиды. Мышечные клетки теряют значительные количества калия при кратковременной максимальной или длительной физической нагрузке. Ацидоз, недостаток инсулина, применение β -блокаторов приводят к гиперкалиемии, развитие которой обусловлено либо выходом калия из клеток, либо снижением поступления калия в клетки.

Количество выделяемого почками калия зависит от количества функционально активных нефронов, от способности клеток эпителия дистального канальца и корковой части собирательной трубки удалять калий, нормальной секреции альдостерона и чувствительности к нему рецепторов. Каждая из этих причин сама по себе или в сочетании с другими способна привести к тяжелой гиперкалиемии. Гиперкалиемию вызывают гепарин, нестероидные анальгетики, спиронолактон. При гиперкалиемии концентрация калия в плазме крови выше 5,0 ммоль/л. При уровне калия 5,5–7,0 ммоль/л применяют общетерапевтические средства, так как повышенная концентрация калия в крови опасна для жизни. Уровень калия в плазме крови 7,0–8,0 ммоль/л является показанием к проведению диализа. Гиперкалиемия сопутствует метаболическому ацидозу.

Неправильный забор крови (длительное наложение жгута), ее хранение в холодильнике, провоцирование гемолиза и другие воздействия, вызывающие выход калия из эритроцитов, дают при анализе повышенное содержание калия в крови, которое обозначают как «ложная» гиперкалиемия. В этом случае необходимо повторить

исследования, соблюдая требования к забору и подготовке крови для исследования. Гиперкалиемия часто протекает без симптомов и обнаруживается при лабораторном исследовании. Когда симптомы есть, они не специфичны, и преимущественно связаны с нарушениями мышечных функций (парестезии, мышечная слабость, усталость) или функций сердца. Тяжелая гиперкалиемия является угрожающим жизни состоянием, так как может вызвать серьезные нарушения работы сердца и нервно-мышечной системы, включающими остановку сердца и паралич дыхательной мускулатуры.

Гипокалиемия характеризуется нарушениями обмена калия, которые приводят к преходящему или устойчивому понижению его уровня в организме в целом. Концентрация калия в плазме крови при этом составляет ниже 3,5 ммоль/л.

Причины гипокалиемии

Недостаточное (менее 10 мэкв/сут) поступление калия в организм с пищей	Голодание или ограничение приёма продуктов, содержащих соединения калия, – овощей, молочных изделий
Избыточное выведение калия из организма	-Хронические профузные поносы. - Многократная рвота. - Неправильном применении диуретиков. - Гиперальдостеронизм: Первичный (у пациентов с опухолями или гипертрофией коры надпочечников). Вторичный (при ишемии почек и повышении образования в них ренина, при сердечной недостаточности, при печёночной недостаточности). - Дефекты почечных канальцев – мембрано- и ферментопатии (при синдроме Барттера), при почечном канальцевом ацидозе. - Повреждение почечной ткани нефротоксическими веществами, в том числе ЛС (некоторыми антибиотиками: пенициллинами, гентамицином или отдельными противогрибковыми средствами, в частности амфотерицином В).
Перераспределение K ⁺ из крови и/или межклеточной жидкости в клетки	- Увеличение уровня инсулина в крови (при передозировке инсулина или инсулиноме). - Гиперкатехоламинемия (в результате применения препаратов адреналина, норадреналина, дофамина или при феохромоцитоме). - Передозировка фолиевой кислоты или витамина В12 (при лечении пациентов с мегалобластной анемией).

Дефицит калия наблюдается при отрицательном балансе иона, то есть нарушении равновесия между поступлением иона с пищей и его выделением. Увеличению выведения калия из организма способствует катаболическая направленность метаболизма, при которой происходят активный распад клеточного белка и снижение выработки энергии клетками, что способствует выходу калия из клетки даже при неповрежденной мембране.

Вследствие дефицита калия поражаются все мышцы: поперечнополосатые, гладкие и сердечная мышца, а также почки. Эти изменения определяют основную клиническую симптоматику – выраженную мышечную слабость, параличи, отсутствие рефлексов; метеоризм, запоры, паралитический илеус; изменения ЭКГ, признаки миокардита, дилатацию сердца, повышенную чувствительность к дигиталису, остановку сердца; нарушения процесса дыхания, паралич дыхательной мускулатуры до развития асфиксии; нефропатию с полиурией, гипостенурией, паралич мочевого пузыря.

Диагноз дефицита калия наиболее объективно подтверждается его внутриклеточным уровнем, что в клинической практике соответствует анализу

концентрации K^+ в эритроцитах. Наиболее существенное значение для функции клетки имеют не абсолютные значения концентрации K^+ внутри- и внеклеточно, а их соотношение (в норме 1:20–1:30).

Повышенный уровень ионов калия в плазме может иметь место, несмотря на дефицит его в клетке при компенсированном метаболическом или дыхательном алкалозе, когда вместо теряемого клеткой калия в нее входят ионы натрия и водорода. Для постановки диагноза в этом случае следует оценить кислотно-основное состояние и исключить компенсированный метаболический или дыхательный алкалоз.

Кальций, гипер- и гипокальциемия у детей и взрослых

К функциям кальция в организме относятся структурная (кости, зубы); сигнальная (внутриклеточный вторичный мессенджер); ферментативная (кофермент факторов свертывания крови); нейромышечная (контроль возбудимости, выделение нейротрансмиттеров, инициация мышечного сокращения).

Главная роль в метаболизме кальция в организме человека принадлежит костной ткани. В костях кальций представлен фосфатами – $Ca_3(PO_4)_2$ (85%), карбонатами – $CaCO_3$ (10%), солями органических кислот – лимонной и молочной (около 5%). Вне скелета кальций содержится во внеклеточной жидкости и практически отсутствует в клетках. В организме взрослого человека содержится 1–2 кг кальция, 98% которого находится в составе скелета. Он составляет около 2% массы тела. В крови уровень кальция – 2,2–2,8 ммоль/л.

Регуляция обмена кальция между вне- и внутриклеточной жидкостью осуществляется паратгормоном, кальцитонином, 1,25-дигидроксигомокальциферолом. При уменьшении концентрации ионов кальция возрастает секреция паратиреоидного гормона (ПТГ), и остеокласты увеличивают растворение содержащихся в костях минеральных соединений. ПТГ увеличивает одновременно реабсорбцию ионов Ca^{2+} в почечных канальцах. В итоге повышается уровень кальция в сыворотке крови. При увеличении содержания ионов кальция секретируется кальцитонин, который снижает концентрацию ионов Ca^{2+} за счет отложения кальция в результате деятельности остеобластов. В процессе регуляции участвует витамин D. Изменение уровня кальция в крови могут вызывать тироксин, андрогены, которые повышают содержание ионов Ca^{2+} , и глюкокортикоиды, снижающие его. Ионы Ca^{2+} связывают многие белки, в том числе некоторые белки системы свертывания крови. В белках системы свертывания содержатся кальций-связывающие участки, образование которых зависит от витамина K.

В плазме крови содержатся фракции связанного с белком (недиффундирующего) кальция (0,9 ммоль/л) и диффундирующего: ионизированного (1,1–1,4 ммоль/л) и неионизированного (0,35 ммоль/л). Биологически активным является ионизированный кальций, он проникает в клетки через мембраны, неионизированная форма связана с белками (альбумином), углеводами и другими соединениями. Внутри клеток концентрация свободного кальция низкая. Гипоальбуминемия не влияет на уровень ионизированного кальция, который варьирует в узком диапазоне и тем самым обеспечивает нормальное функционирование нервно-мышечного аппарата. С увеличением pH доля связанного кальция возрастает. При алкалозе ионы водорода диссоциируют из молекулы альбумина, что приводит к снижению концентрации ионов кальция. Это может вызвать клинические симптомы гипокальциемии, несмотря на то, что концентрация общего кальция в плазме не изменена. Обратная картина (увеличение

концентрации ионов кальция в плазме) отмечается при остром ацидозе. Глобулины также связывают кальций, хотя и в меньшей степени, чем альбумин.

Суточная потребность в кальции взрослого человека составляет 20–37,5 ммоль (0,8–1,5 г), у беременных и кормящих в два раза выше. В пищевой канал ежедневно поступает 35 ммоль кальция, но всасывается только половина. Всасывание происходит в тонком кишечнике (максимально в 12-перстной кишке). Лучше всего всасывается глюконат и лактат кальция. Оптимум всасывания наблюдается при $pH=3,0$. Кальций соединяется с жирными и желчными кислотами и через воротную вену поступает в печень. Из организма в норме кальций выводится через кишечник. С мочой его выделяется мало. Выделение возрастает при увеличении концентрации кальция в крови и ведет к образованию камней в почках. Суточная экскреция колеблется от 1,5 до 15 ммоль и зависит от суточного ритма (максимум в утренние часы), уровня гормонов, кислотно-основного состояния, характера пищи (углеводы усиливают выведение кальция). Кости являются резервуаром кальция: при гипокальциемии кальций поступает из костей и, наоборот, при гиперкальциемии он откладывается в скелете. Дефицит кальция в организме часто связан с малой растворимостью большинства его солей. С плохой растворимостью солей кальция связывают кальцификацию стенок артерий, образование камней в желчном пузыре, почечных лоханках и канальцах. Фосфаты кальция легко растворяются в желудочном содержимом. Максимальное всасывание кальция происходит в проксимальных отделах тонкого кишечника и уменьшается в дистальных отделах. Доля усвоения кальция более значительна у детей (по сравнению с взрослыми), у беременных и кормящих. Усвоение кальция снижается с возрастом человека, при дефиците витамина D.

Составные компоненты регуляции содержания кальция в плазме крови включают:

- скелет (резервуар кальция);
- почки;
- экскрецию кальция через кишечник с желчью;
- паратгормон, кальцитонин (их секреция определяется уровнем кальция в плазме);
- 1,25-диоксихолекальциферол.

Нарушения обмена кальция сопровождаются нарушениями обмена фосфатов и клинически проявляются в изменениях костного скелета и нервно-мышечной возбудимости.

Наблюдается обратная зависимость между содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови (одновременное повышение наблюдается при гиперпаратиреозе, снижение – при рахите у детей). При повышенном содержании фосфора в пище в желудочно-кишечном тракте образуется невсасывающийся трехосновной фосфорнокислый кальций.

Гиперкальциемия – результат повышенного поступления кальция во внеклеточную жидкость из резорбируемой костной ткани или из пищи в условиях снижения почечной реабсорбции. Наиболее частой причиной гиперкальциемии (90% случаев) являются первичный гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования. Часто гиперкальциемия клинически не проявляется. К редким причинам гиперкальциемии относят гранулематозные заболевания (в том числе саркоидоз), гипервитаминоз D, тиреотоксикоз, применение тиазидных диуретиков, препаратов лития, молочно-щелочной синдром, длительную обездвиженность, наследственную гипокальциурическую

гиперкальциемию, почечную недостаточность. К клиническим симптомам гиперкальциемии относятся:

- отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли в животе (развивается язва желудка и 12-перстной кишки, панкреатит), запоры;
- слабость, утомляемость, снижение массы тела, мышечная слабость;
- изменения личности, ухудшение концентрации внимания, сонливость, кома;
- аритмии, укорочение интервала Q-T на ЭКГ;
- нефрокальциноз, почечные конкременты, кальциноз сосудов, роговицы;
- полиурия, дегидратация, почечная недостаточность.

Наиболее частой причиной снижения общей концентрации кальция в сыворотке (**гипокальциемии**) является гипоальбуминемия. Обмен кальция в организме не нарушается, если содержание свободного кальция находится в пределах нормы. Концентрация свободного кальция в сыворотке снижается при гипопаратиреозе, резистентности к паратиреоидному гормону (псевдогипопаратиреозе), авитаминозе D, почечной недостаточности, выраженной гипомagneмией, гипермагнемией, острым панкреатите, некрозе скелетных мышц, распаде опухолей, многократном переливании цитратной крови. К клиническим проявлениям гипокальциемии относятся: парестезии, судороги мышц, спазм гортани, отклонения в поведении, ступор, удлинение интервала Q-T на ЭКГ, катаракта. Умеренная гипокальциемия может быть бессимптомной.

Гиперкальциурия развивается при повышенном потреблении кальция с пищей, передозировке витамина D (усиливается резорбция в кишечнике), канальцевых расстройствах (идиопатическая гиперкальциурия, почечные тубулярные ацидозы), при повышенном распаде костной ткани (миеломная болезнь, опухоли костной ткани, фосфатный диабет, остеопороз, гиперпаратиреоз).

Гипокальциурия наблюдается при гипопаратиреозе, гиповитаминозе D, гипокальциемии, снижении клубочковой фильтрации.

Фосфор, кислоторастворимая и кислотонерастворимая фракции. Гипер и гипофосфатемия у детей и взрослых

Фосфаты являются структурными элементами костной ткани, участвуют в переносе энергии в виде макроэргических связей (АТФ, АДФ, креатинфосфат, гуанинфосфат и других). С участием фосфорной кислоты осуществляется гликолиз, гликогенез, обмен жиров. Фосфор входит в структуру ДНК, РНК, обеспечивающих синтез белка. Он участвует в окислительном фосфорилировании, фосфорилировании некоторых витаминов (тиамина, пиридоксина и других). Фосфор важен также для функционирования мышечной ткани (скелетной мускулатуры и сердечной мышцы). Неорганические фосфаты входят в состав буферных систем плазмы и тканевой жидкости. Фосфор активирует всасывание ионов кальция в кишечнике.

Плазменная концентрация электролитов (калия, кальция, фосфора) является результатом динамического равновесия между их введением, внутриклеточным содержанием и выведением из организма. Состояние электролитов оценивают, определяя их концентрацию в плазме (сыворотке) крови, моче и других биологических жидкостях. Знание патологических процессов, приводящих к изменению ионного состава плазмы крови или концентрация в ней отдельных ионов, важно для дифференциальной диагностики различных заболеваний.

Наибольшее количество фосфора находится в костной ткани и внутри клеток. Этот элемент в организме находится в двух основных формах: в виде свободного или неорганического фосфора, представленного ионами фосфорной кислоты, из которых 80% приходится на двухзамещенный фосфат, а 20% на однозамещенный фосфат и связанного фосфора, имеющегося в различных эстерах фосфорной кислоты.

Фосфаты являются структурными элементами костной ткани, участвуют в переносе энергии в виде макроэргических связей (АТФ, АДФ, креатинфосфат, гуанинфосфат и других). С участием фосфорной кислоты осуществляется гликолиз, гликогенез, обмен жиров. Фосфор входит в структуру ДНК, РНК, обеспечивающих синтез белка. Он участвует в окислительном фосфорилировании, в результате которого образуется АТФ, фосфорилировании некоторых витаминов (тиамина, пиридоксина и других). Фосфор важен также для функционирования мышечной ткани (скелетной мускулатуры и сердечной мышцы). Неорганические фосфаты входят в состав буферных систем плазмы и тканевой жидкости. Фосфор активирует всасывание ионов кальция в кишечнике. Суточная потребность в фосфоре составляет 30 ммоль (900 мг), у беременных она возрастает на 30–40%, в период лактации – в два раза. Потребность в фосфоре у взрослых – 1600 мг в сутки, у детей – 1500–1800 мг в сутки.

Норма фосфора в крови

Возраст	Норма фосфора, ммоль/л
До 2 лет	1,45 – 2,16
2 года – 12 лет	1,45 – 1,78
12 – 60 лет	0,87 – 1,45
Женщины старше 60 лет	0,90 – 1,32
Мужчины старше 60 лет	0,74 – 1,2

В организм человека фосфор поступает с растительной и животной пищей в виде фосфолипидов, фосфопротеинов и фосфатов. Всасывание 70–90% фосфора происходит в тонком кишечнике. Оно зависит от концентрации фосфора в просвете кишки, активности щелочной фосфатазы (угнетение ее снижает всасывание фосфора). Активность щелочной фосфатазы повышает витамин D, а всасывание фосфатов – паратиреоидный гормон. Всосавшийся фосфор поступает в печень, участвует в процессах фосфорилирования, частично откладывается в виде минеральных солей, которые затем переходят в кровь и используются костной и мышечной тканью (синтезируется креатинфосфат). От обмена фосфатов между кровью и костной тканью зависит нормальное течение процессов окостенения, поддержания нормальной костной структуры.

В крови фосфор находится в виде четырех соединений: неорганического фосфата, органических фосфорных эфиров, фосфолипидов и свободных нуклеотидов. В плазме крови неорганический фосфор присутствует в виде ортофосфатов, но его концентрацию в сыворотке оценивают непосредственно (1 мг% фосфора=0,32 ммоль/л фосфата). Он проникает через полунепроницаемые мембраны, фильтруется в почечных клубочках. Концентрация неорганического пирофосфата в плазме крови составляет 1–10 мкмоль/л. Содержание неорганического фосфора в плазме крови взрослых людей – 3,5–4 мг фосфора/100 мл, несколько выше оно у детей (4–5 мг/100мл) и у женщин после менопаузы. Скелет является резервуаром неорганического фосфора: при снижении его содержания в плазме он поступает из скелета и, наоборот, откладывается в скелете при повышении его концентрации в плазме.

Концентрацию фосфора в сыворотке крови рекомендуется определять натошак: богатая фосфором пища повышает его, а углеводы, инфузия глюкозы – снижают. Фосфор выводится из организма через кишечник и почки в виде фосфата кальция. С мочой выделяется 2/3 растворимых одно- и двузамещенных фосфатов натрия и калия и 1/3 фосфатов кальция и магния.

Паратиреоидный гормон снижает уровень фосфора в сыворотке крови, угнетая реабсорбцию его в проксимальных и дистальных канальцах, усиливая выведение с мочой. Кальцитонин оказывает гипофосфатемическое действие, уменьшая реабсорбцию и усиливая экскрецию. 1,25 (ОН)₂ДЗ, усиливая всасывание фосфата в кишечнике, повышает его уровень в крови, способствует фиксации фосфорно-кальциевых солей костной тканью. Инсулин стимулирует поступление фосфата в клетки и тем самым снижает его содержание в сыворотке крови. Гормон роста увеличивает реабсорбцию фосфатов, вазопрессин – экскрецию.

Обмен фосфора и кальция тесно взаимосвязаны. Считается, что оптимальным для совместного усвоения из пищи является соотношение между фосфором и кальцием равное 1:1–1,5. Гиперкальциемия, снижая секрецию паратиреоидного гормона, стимулирует реабсорбцию фосфатов. Фосфат может соединяться с кальцием и приводить к отложению кальция в тканях и гипокальциемии.

При нарушении обмена фосфора обнаруживаются повышение и снижение его в крови.

Гиперфосфатемия часто наблюдается при почечной недостаточности, встречается при гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе. Гиперфосфатемия подавляет гидроксигидроксилирование 25-гидроксикальциферола в почках.

Умеренная гипофосфатемия не сопровождается существенными последствиями. Тяжелая гипофосфатемия (менее 0,3 ммоль/л (1 мг%)) сопровождается нарушением функции эритроцитов, лейкоцитов, мышечной слабостью (нарушается образование АТФ, 2,3-дифосфоглицерата). Она наблюдается при злоупотреблении алкоголем и абстиненции, респираторном алкалозе, нарушении всасывания в кишечнике, приеме средств, связывающих фосфат, возобновлении приема пищи после голодания, при переедании, тяжелых ожогах, лечении диабетического кетоацидоза. При диабетическом кетоацидозе гипофосфатемия не является признаком истощения запасов фосфата. Умеренная гипофосфатемия (1,0–2,5 мг%) может наблюдаться при инфузии глюкозы, дефиците витамина D в пище или снижении его всасывания в кишечнике, при гиперпаратиреозе, остром тубулярном некрозе, после пересадки почек, при наследственной гипофосфатемии, синдроме Фанкони, паранеопластической остеомалации, увеличении объема внеклеточной жидкости. Респираторный алкалоз может вызвать гипофосфатемию, стимулируя активность фосфофруктокиназы и образование фосфорилированных промежуточных продуктов гликолиза. Хроническая гипофосфатемия приводит к рахиту и остеомалации. Гипофосфатемия проявляется потерей аппетита, недомоганием, слабостью, парестезиями в конечностях, болью в костях.

Гипофосфатурия наблюдается при остеопорозе, гипофосфатемическом почечном рахите, инфекционных заболеваниях, острой желтой атрофии печени, снижении клубочковой фильтрации, повышенной реабсорбции фосфора (при гипосекреции ПТГ).

Гиперфосфатурия наблюдается при повышенной фильтрации и сниженной реабсорбции фосфора (рахит, гиперпаратиреоз, тубулярный ацидоз, фосфатный диабет), гипертиреозе, лейкозах, отравлениях солями тяжелых металлов, бензолом, фенолом.

Гомеостаз кальция и фосфата

Гипокальциемия стимулирует секрецию паратиреоидного гормона и тем самым увеличивает продукцию кальцитриола. В результате увеличивается мобилизация кальция и фосфатов из костей, их поступление из кишечника. Избыток фосфатов экскретируется с мочой (ПТГ оказывает фосфатурическое действие), а реабсорбция кальция в почечных канальцах возрастает, и концентрация его в крови нормализуется. Гипофосфатемия сопровождается усилением секреции только кальцитриола. Увеличение под действием кальцитриола его концентрации в плазме приводит к снижению секреции паратиреоидного гормона. Гипофосфатемия приводит к стимуляции абсорбции фосфата и кальция в кишечнике. Избыток кальция выводится с мочой, так как кальцитриол усиливает реабсорбцию кальция в незначительной мере (по сравнению с ПТГ). В результате описанных процессов нормальная концентрация фосфата в плазме крови восстанавливается независимо от концентрации кальция.

Методы определения показателей минерального обмена

Определение калия

В биохимических лабораториях измерение концентраций калия и натрия в биологических жидкостях проводится одновременно. В настоящее время существует два основных метода анализ - пламенная фотометрия и ионометрия.

Пламенная фотометрия представляет собой один из видов эмиссионного спектрального анализа, основанного на фотометрировании излучения элементов в пламени, что позволяет определять их концентрацию с точностью 2–4%. В последние десятилетия в связи с изобретением надежных и стабильно работающих ионоселективных электродов появились созданные на их основе ионоселективные анализаторы, позволяющие проводить непосредственное определение концентрации ионов.

Ионоселективные анализаторы выгодно отличаются от пламенных фотометров компактностью, бесшумной работой, безопасностью (отсутствует необходимость в применении горючих газов), быстродействием (анализ пробы в течение 30–90 секунд), наличием автоматической самокалибровки через определенные интервалы времени. Отличительной особенностью современных ионометров является возможность измерение содержания электролитов в цельной крови, что невозможно при использовании пламенной фотометрии.

Определение кальция

Для измерения содержания ионизированного кальция крови используются ионоселективные анализаторы. Самым точными чувствительным методом измерения содержания общего кальция в биологических жидкостях считается **атомная абсорбционная спектрофотометрия**. Этот метод обладает высокой специфичностью и является одним из видов спектрального анализа.

Биохимические методы определения фосфора

Для определения содержания неорганического фосфора используются колориметрические методы, самым распространенным является способ Fiske C., Subbarow Y. в различных модификациях. Метод позволяет измерять концентрации неорганического и общего фосфора крови и неорганического фосфора мочи. Белки плазмы осаждают

трихлоруксусной или хлорной кислотой и определяют концентрацию неорганического фосфора в безбелковом фильтрате. Для определения содержания кислотрастворимого или липидного фосфора проводят предварительную минерализацию пробы, то есть сжигание.

Все колориметрические методы измерения концентрации неорганического фосфора основаны на образовании фосфорно-молибденовой кислоты, количество которой определяется восстановлением ее до молибденового синего, имеющего яркую окраску. Этот метод дает самые точные результаты.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Распределение воды в организме. Внутриклеточная жидкость. Внеклеточная жидкость. Жидкостные пространства.
2. Отрицательный водный баланс. Положительный водный баланс.
3. Методы оценки водного баланса.
4. Осмотическое и онкотическое давление. Определение осмолярности.
5. Виды нарушений водно-электролитного баланса.
6. Отеки. Причины развития отеков. Отеки при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Отеки при заболеваниях почек.
7. Регуляция обмена натрия и воды.
8. Виды нарушений обмена натрия. Гипонатриемия. Гипернатриемия.
9. Баланс калия. Роль ионов калия в мышечном сокращении, поддержании функций сердечно-сосудистой системы, почек.
10. Гипер- и гипокалиемия, клинические проявления, диагностика.
11. Метаболизм кальция. Регуляция обмена кальция.
12. Гипер- и гипокальциемия у детей и взрослых.
13. Фосфор, кислоторастворимая и кислотонерастворимая фракции.
14. Клиническое значение и диагностика нарушений уровня фосфора.
15. Методы определения показателей минерального обмена.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием ее цели и задачи, схемы и методики определения минерального обмена.
2. Расшифровать анализ электролитного состава крови и мочи при различных патологических состояниях организма человека. Дать заключение с внесением в протокол.
3. Записать тесты на определение минерального обмена, используемые в клинической практике. Дать заключение с внесением в протокол.

Тема занятия 3: Лабораторная оценка кислотно-щелочного баланса организма.

Цель занятия: Знать основы кислотно-щелочного баланса организма. Иметь понятие о роли буферных и физиологических систем в поддержании кислотно-щелочного равновесия. Знать формы нарушения КЩС. Иметь представление о методах диагностики нарушений кислотно-щелочного равновесия и неотложных состояний в реаниматологии и анестезиологии.

Перечень знаний и практических навыков:

- Охарактеризовать кислотно-щелочной баланс организма;
- Знать механизм работы буферной системы гемоглобина;
- Изучить физиологические системы: роль легких, почек, печени в поддержании кислотно-щелочного равновесия;
- Определить формы нарушения кислотно-щелочного баланса, алкалоз и ацидоз: респираторный, метаболический, компенсированный, декомпенсированный;
- Знать клинко-диагностическое значение изменений показателей КЩС;
- Дать характеристику неотложным состояниям в анестезиологии и реаниматологии, общеклиническим анализам, экспресс-диагностике.
- Уметь оценить нарушения кислотно-щелочного баланса организма;
- Проводить диагностическую оценку неотложных состояний.

Кислотно-основное равновесие – это состояние, которое обеспечивается физиологическими и физико-химическими процессами, составляющими функционально единую систему стабилизации концентрации ионов H^+ . Метаболическая активность клеток, функция ферментов и стабильность мембран зависит от pH, который является главным показателем КОС. Большая часть ферментативных реакций в организме протекает в узком диапазоне pH (7,30–7,50). Сдвиги концентрации ионов H^+ приводят к изменению активности внутриклеточных ферментов даже в пределах физиологических значений. Например, ферменты глюконеогенеза более активны при закислении цитоплазмы, что актуально при голодании или мышечной нагрузке, ферменты гликолиза – при обычных pH.

При нормальном метаболизме за сутки в организме образуется примерно 15000 ммоль ионов водорода (15000000000 нмоль). При норме около 100 нмоль/л во внеклеточной жидкости.

КОС характеризуют концентрацией водородных ионов, которые обозначаются символом pH. Величина pH – это десятичный логарифм концентрации ионов водорода в растворе, взятый с обратным знаком.

Нормальные показатели кислотно-щелочного равновесия

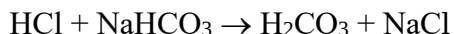
Кровь	pH	pCO ₂ , мм рт.ст.	HCO ₃ ⁻ , мэкв/л
Артериальная	7,37–7,43	36–44	22–26
Венозная	7,32–7,38	42–50	23–27

При изменении концентрации ионов H^+ в крови активируется компенсационная деятельность двух крупных систем организма:

1. Система химической компенсации (действие внеклеточных и внутриклеточных буферных систем, интенсивность внутриклеточного образования ионов H^+ и HCO_3^-).

2. Система физиологической компенсации (легочная вентиляция и удаление CO₂, почечная экскреция ионов H^+ , реабсорбция и синтез HCO_3^-).

Буферная система представляет собой сочетание слабой кислоты и соли, образованной этой кислотой и сильным основанием. При включении буферных систем происходит замена сильной кислоты (или основания) на слабую, количество свободных ионов $[H^+]$ уменьшается. Например:



В плазме крови наиболее значимы бикарбонатная и белковая буферные системы, слабые буферные кислоты которых находятся в равновесии в основном с натриевыми солями этих кислот. В клетках преимущественное значение имеют фосфатная и белковая (в эритроцитах – гемоглобиновая) буферные системы, при этом буферные основания представлены в основном калийными солями фосфорной кислоты и белков.

На pH крови существенно влияет pCO_2 , который можно считать дыхательным компонентом КОС. Механизм влияния состоит в следующем:



При избытке CO_2 в уравнениях с учетом коэффициента диссоциации (ассоциации) происходит последовательно сдвиг вправо, образуется угольная кислота и H^+ и ацидоз. При недостатке CO_2 происходит сдвиг влево и алкалоз.

Емкость бикарбонатной буферной системы составляет большую часть буферной емкости крови. Состоит из слабой кислоты (H_2CO_3) и соли сильного основания ($NaHCO_3$) в соотношении 1 к 20. Механизм действия данной системы заключается в том, что при выделении в кровь относительно больших количеств кислых продуктов водородные ионы (H^+) взаимодействуют с ионами бикарбоната (HCO_3^-) с образованием слабодиссоциирующей угольной кислоты H_2CO_3 . Снижение концентрации угольной кислоты достигается ускоренным выведением CO_2 через легкие в результате их гипервентиляции. Когда же в крови увеличивается количество оснований, то они, взаимодействуя со слабой угольной кислотой, образуют ионы бикарбоната и воду. При этом заметных сдвигов в величине pH не происходит. Высокая ценность бикарбонатного буфера определяется тем, что CO_2 и H_2O при избытке быстро выводятся легкими и почками соответственно.

Фосфатная буферная система имеет наибольшее значение в почечной и тканевой регуляции КОС. В крови роль сводится в основном к поддержанию постоянства и воспроизводства бикарбонатного буфера. Представлена фосфатом одноосновным NaH_2PO_4 (слабая кислота) и двуосновным Na_2HPO_4 (слабое основание).

Буферная система белков крови функционирует в зависимости от pH среды. В щелочной среде белки диссоциируют с освобождением иона $[H^+]$, а в кислой выполняют роль акцептора ионов $[H^+]$. Наибольшей мощностью обладает гемоглобиновый буфер, который можно рассматривать как часть белкового. На него приходится до 30% всей буферной емкости крови. В буферной системе гемоглобина существенную роль играет гистидин, который содержится в белке в большом количестве. Изoeлектрическая точка гистидина равна 7,6, что позволяет гемоглобину легко принимать и легко отдавать ионы водорода при малейших сдвигах физиологической pH крови (в норме 7,35–7,45).

Буферная система гемоглобин-оксигемоглобин играет важную роль в регуляции соотношения гемоглобин (слабое основание) - оксигемоглобин (слабая кислота), а также в преобразовании растворенной угольной кислоты в углекислый газ и выведении его через легкие. Образующийся в тканях углекислый газ поступает в эритроциты и превращается в угольную кислоту (H_2CO_3). Под влиянием фермента карбоангидразы эритроцитов H_2CO_3 диссоциирует на ион H^+ и анион HCO_3^- . Ион водорода связывается с гемоглобином и

фосфатами, а анион бикарбоната возвращается в плазму крови. Электрохимическая нейтральность поддерживается за счет перемещения в эритроциты ионов хлора. В эритроцитах анион хлора связывается с катионом калия.

В физиологических условиях повышение $p\text{CO}_2$ в венозной крови, оттекающей от тканей, стимулирует образование HCO_3^- в эритроцитах. Напротив, снижение $p\text{CO}_2$ в артериальной крови угнетает образование бикарбоната. При этом обеспечивается относительное постоянство артерио-венозной разницы $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ и, следовательно, величины $p\text{H}$.

Редуцированный гемоглобин в тканях является акцептором ионов $[\text{H}^+]$ и тем самым препятствует закислению тканей.

Оксигемоглобин, образующийся в легких, ведет себя как кислота, так как является донатором ионов $[\text{H}^+]$. Поэтому смещения $p\text{H}$ в щелочную сторону не происходит. В тканевых капиллярах HbO_2 , отдавая кислород, теряет часть своих кислотных свойств.

Образующийся редуцированный гемоглобин, представленный в виде калиевой соли, обладает повышенным сродством к ионам водорода и связывает их, освобождая при этом ионы калия, которые при массивной агрессии кислот выходят из эритроцитов, вызывают гиперкалиемию и беспрепятственно выводятся почками.

В лёгких образующийся оксигемоглобин связывает значительную часть калия, в результате чего анион хлора вытесняется за пределы эритроцита и связывается с катионом натрия, освобожденным при удалении углекислоты. В итоге происходит активное образование и задержка в организме аниона HCO_3^- (основания) и удаление угольной кислоты.

Степень связывания кислорода с гемоглобином существенно зависит от сдвигов $p\text{H}$ плазмы крови: при сдвиге его в кислую сторону (ацидоз, $p\text{H}$ снижается) сродство гемоглобина к кислороду снижается и соответственно уменьшается насыщение гемоглобина кислородом; при сдвиге $p\text{H}$ в щелочную сторону (алкалоз, повышается) имеет место обратная зависимость: сродство гемоглобина к кислороду и насыщение его кислородом возрастают.

Функции этой системы зависят от концентрации гемоглобина в крови и от поступления достаточных количеств кислорода: при анемии и гипоксии её мощность резко снижается.

В легких после удаления CO_2 (угольной кислоты) происходит защелачивание крови. При этом присоединение O_2 к дезоксигемоглобину H-Nb образует кислоту HNbO_2 более сильную, чем угольная. Она отдает свои ионы H^+ в среду, предотвращая повышение $p\text{H}$: $\text{H-Nb} + \text{O}_2 \rightarrow [\text{H-NbO}_2] \rightarrow \text{NbO}_2 + \text{H}^+$

В капиллярах тканей постоянное поступление кислот (в том числе и угольной) из клеток приводит к диссоциации оксигемоглобина HbO_2 и связыванию ионов H^+ в виде H-Nb : $\text{NbO}_2 + \text{H}^+ \rightarrow [\text{H-NbO}_2] \rightarrow \text{H-Nb} + \text{O}_2$

В тканях гемоглобин может образовывать соединения с CO_2 –карбамингемоглобин.

Наиболее важными функциональными системами организма, принимающими участие в регуляции КОС, являются дыхательная, мочевыделительная, пищеварительная системы, печень, кожа.

Легкие обеспечивают поддержание содержания CO_2 . Количество CO_2 отражает равновесие между его продукцией в процессе клеточного обмена и выведением легкими с выдыхаемым воздухом. Легочная вентиляция обеспечивает удаление угольной кислоты, образованной при функционировании бикарбонатной буферной системы. При усиленном образовании ионов водорода бикарбонатная система связывает $[\text{H}^+]$ с помощью бикарбоната натрия и переводит сильные кислоты в слабую угольную кислоту с последующим образованием из нее воды и углекислого газа, который выводится с

выдыхаемым воздухом. Адекватные изменения вентиляции регулируются дыхательным центром, который чувствителен к углекислому газу и ионам водорода. В условиях гиперкапнии и ацидоза стимулируется дыхательный центр, углекислый газ выводится. Дополнительная вентиляция легких приводит к удалению CO_2 , а значит и H_2CO_3 , и повышает pH крови, что компенсирует закисление межклеточной жидкости и плазмы крови продуктами метаболизма, в первую очередь, органическими кислотами.

При снижении pCO_2 интенсивность стимуляции снижается, возникает гиповентиляция, углекислый газ в организме задерживается. По скорости реакции на изменение pH – это вторая система после буферных систем.

Мочевыделительная система принимает участие в регуляции кислотно-основного равновесия. Почки обеспечивают поддержание в равновесии бикарбонатной системы. Происходит элиминация H^+ и восполнение ионов бикарбоната.

Ионы водорода активно секретируются в мочу канальцевым эпителием, причем этот процесс восстанавливает физиологические соотношения в фосфатной буферной системе и обеспечивает преобладание двузамещенного натрия в крови, оттекающей от почек. Выводимые таким путем избытки водородных ионов составляют т.н. титруемую кислотность мочи. Анионы сильных кислот выводятся вместе с катионом NH_4^+ , который образуется из аммиака и водорода в почках. Этот процесс называется аммиогенезом и также направлен на удаление избытка ионов водорода. Почечная регуляция КОР, таким образом, включает образование и удаление ионов аммония, секрецию ионов водорода, а также экономию аниона бикарбоната (анионы бикарбоната из первичной мочи почти полностью абсорбируются в почечных канальцах).

В физиологических условиях в почках осуществляется экскреция ионов $[\text{H}^+]$ и реабсорбция ионов Na^+ и HCO_3^- . Углекислый газ поступает в клетки почечных канальцев из плазмы крови и мочи, где с участием карбоангидразы происходит следующее взаимодействие:



Образовавшийся ион $[\text{H}^+]$ секретируется в просвет канальцев, где нейтрализуется буферными системами клубочкового ультрафильтра. Активность карбоангидразы зависит от pH: чем ниже pH, тем ее активность выше, и наоборот.

В почках функционируют два механизма регуляции бикарбоната внеклеточной жидкости: реабсорбция бикарбоната и его образование в клетках почечного эпителия. Развитие почечной реакции на смещение кислотно-основного состояния происходит в течение нескольких часов и даже дней.

Регуляция кислотно-основного состояния в печени происходит путем окисления низкомолекулярных органических кислот (молочная кислота и др.), синтеза мочевины из аммиака, секреции в составе желчи бикарбоната натрия, экскреции через желчный шунт в кишечник продуктов метаболизма. В желудочно-кишечный тракте поддержание КОС обеспечивается путем регуляции количества и качества абсорбируемых и экскретируемых электролитов и воды.

Кислотно-основное состояние крови оценивается комплексом показателей:

- **pH** – показатель водородных ионов плазмы крови. Интегральный показатель, отражающий состояние буферных систем и физиологических механизмов компенсации. Изменяется при воздействии факторов, превышающих возможности этих систем. Величина pH – основной показатель КОС. У здоровых людей pH артериальной крови равен 7,40 (7,35–7,45), т. е. кровь имеет слабощелочную реакцию. Снижение величины pH означает сдвиг в кислую

сторону – ацидоз ($\text{pH} < 7,35$), увеличение pH – сдвиг в щелочную сторону – алкалоз ($\text{pH} > 7,45$). Сдвиги pH более чем на 0,4 (pH менее 7,0 и более 7,8) считаются несовместимыми с жизнью. Колебания pH в пределах 7,35–7,45 относятся к зоне полной компенсации.

- **pCO_2** – показатель парциального напряжения CO_2 в крови. Отражает функциональное состояние системы дыхания. В норме PaCO_2 составляет 40 мм рт. ст. с колебаниями от 35 до 45 мм рт. ст. Повышение или снижение PaCO_2 является признаком респираторных нарушений. Альвеолярная гипервентиляция сопровождается снижением PaCO_2 (артериальной гипокапнией) и респираторным алкалозом, альвеолярная гиповентиляция – повышением PaCO_2 (артериальной гиперкапнией) и респираторным ацидозом.

- **AB** (actual bicarbonate) – истинные бикарбонаты плазмы, то есть содержание ионов HCO_3^- в крови, взятой у данного больного в конкретных условиях (19-25 ммоль/л).

- **SB** (standart bicarbonate) – стандартные бикарбонаты плазмы крови. Содержание бикарбоната у данного больного, определяемое в стандартных условиях ($\text{pCO}_2 = 40$ мм Hg, $\text{HbO}_2 = 100\%$, $t = 37^\circ\text{C}$). Стандартные и истинные бикарбонаты характеризуют бикарбонатную буферную систему крови. В норме значения SB и AB совпадают и составляют $24,0 \pm 2,0$ ммоль/л. Количество стандартных и истинных бикарбонатов уменьшается при метаболическом ацидозе и увеличивается при метаболическом алкалозе.

- **BB** (buffer base) – буферные основания плазмы, то есть сумма всех основных компонентов бикарбонатной, фосфатной, белковой, гемоглобиновой систем. Поскольку общее количество буферных оснований (в отличие от стандартных и истинных бикарбонатов) не зависит от напряжения CO_2 , по величине BB судят о метаболических нарушениях КОС. В норме содержание буферных оснований составляет $48,0 \pm 2,0$ ммоль/л.

- **BE** (base excess) – сдвиг буферных оснований отражает изменения содержания буферных оснований крови по сравнению с нормальным для данного больного NBB. В норме показатель BE равен нулю, допустимые пределы колебаний $\pm 2,3$ ммоль/л. При повышении содержания буферных оснований величина BE становится положительной (избыток оснований), при снижении – отрицательной (дефицит оснований). Величина BE является наиболее информативным показателем метаболических нарушений КОС благодаря знаку (+ или -) перед числовым выражением. Дефицит оснований, выходящий за пределы колебаний нормы, свидетельствует о наличии метаболического ацидоза, избыток - о наличии метаболического алкалоза.

- **NBB** – сумма всех основных компонентов буферных систем крови больного, но оцениваемая в стандартных условиях ($\text{pH} = 7,38$, $\text{pCO}_2 = 40$ мм Hg, $t = 37^\circ\text{C}$).

- **pH мочи** – показатель водородных ионов мочи отражает функциональное состояние почек, интенсивность процессов ацидо- и аммионигенеза.

Несостоятельность компенсаторных механизмов организма в предотвращении сдвигов концентрации водородных ионов приводит к различным нарушениям кислотно-основного равновесия. В зависимости от механизмов развития этих нарушений различают дыхательный ацидоз (или алкалоз) и метаболический ацидоз (или алкалоз).

Ацидоз – изменение КОС, при котором в крови появляется абсолютный или относительный избыток кислот. Алкалоз – изменение КОС, характеризующееся абсолютным или относительным увеличением основных валентностей в крови.

По степени компенсации все состояния можно разделить на:

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| - компенсированные | - $\text{pH} = 7,40 \pm ,04$ |
| - субкомпенсированные ацидоз | - $\text{pH} = 7,35-7,31$ |

	алкалоз	- рН = 7,45-7,49
- декомпенсированные	ацидоз	- рН < 7,30
	алкалоз	- рН > 7,50

Метаболический ацидоз – наиболее часто встречающаяся форма нарушений КОР. Обусловлен избыточным образованием и накоплением в тканях и крови органических кислот или потерей оснований. Щелочной резерв крови уменьшается в первую очередь за счет истощения бикарбоната. Он возникает при сахарном диабете (увеличение кетоновых тел – бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот), нарушении питания, голодании, лихорадке, токсических состояниях, почечно- гломерулярной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности, инфекционных и воспалительных процессах, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, шоковых состояниях. При метаболическом ацидозе кислотность мочи и содержание в ней аммиака увеличены.

При метаболическом ацидозе происходят расстройства микроциркуляции, повреждается сосудистая стенка и повышается ее проницаемость. Из-за повышения уровня кининов в плазме и внеклеточной жидкости происходит вазодилатация. Развивается гипотония. Описанные изменения в сосудах микроциркуляторного русла способствуют процессу тромбообразования и кровоточивости. При рН крови менее 7,2 возникает снижение сердечного выброса. Наблюдается дыхание Куссмауля.

Лабораторные показатели метаболического ацидоза:

Компенсированный ацидоз – абсолютное количество ионов HCO_3^- и pCO_2 снижено, но их соотношение (20/1) не изменено. Истощение буферных систем приводит к снижению рН крови и декомпенсации.

Декомпенсированный ацидоз – рН крови, pCO_2 , АВ, SB, ВВ - снижены. Увеличено отрицательное значение ВЕ, что указывает на истощение щелочного резерва крови.

Респираторный ацидоз характеризуется повышением концентрации в крови водородных ионов вследствие задержки в организме углекислого газа. Дыхательный (респираторный) ацидоз возникает вследствие гиповентиляции легких. Это может происходить при бронхиальной астме, пневмонии, при нарушениях кровообращения с застоем в малом круге, отеке лёгких, эмфиземе. Нарушения центральной регуляции дыхания при травмах и опухолях мозга, кровоизлияниях в мозг, отравление морфином, барбитуратами, алкоголем, неправильно выбранный режим ИВЛ могут стать причиной респираторного ацидоза. В результате наблюдается гиперкапния, т.е. повышение pCO_2 артериальной крови; при этом увеличивается содержание H_2CO_3 в плазме крови, что, в свою очередь, приводит к компенсаторному нарастанию ионов бикарбоната (HCO_3^-) в плазме (увеличивается т.н. щелочной резерв крови). Одновременно со снижением рН крови при дыхательном ацидозе повышается выведение с мочой свободных и связанных (в форме аммонийных солей) кислот.

На фоне гиперкапнии развивается паралитическое расширение сосудов головного мозга, увеличивается продукция ликвора, повышается внутричерепное давление. При тяжелых нарушениях возможно генерализованное угнетение ЦНС. Гиперкапния и гипоксия вызывают увеличение катехоламинов, стимулируется сосудодвигательный центр. Усиливается сердечная деятельность (ЧСС, МОК, УО), повышается тонус артериол, развивается гипертензия. При нарастающем респираторном ацидозе усиливается тканевая гипоксия, возникают аритмии, снижается чувствительность адренорецепторов к

катехоламинам. Прогрессирует сердечная недостаточность, гипотензия, расстройства функции желудочно-кишечного тракта, легочная гипертензия.

Лабораторные показатели респираторного ацидоза:

- pH крови снижен;
- $p\text{CO}_2$, AB, SB и BV повышены;
- BE - умеренный сдвиг в положительную сторону;
- Гипохлоремия как результат усиленного выведения с мочой;
- Гиперкалиемия на начальной стадии ацидоза, сменяющаяся в последующем гипокалиемией (в течение 5-6 дней)

Метаболический алкалоз характеризуется дефицитом ионов $[\text{H}^+]$ в крови в сочетании с избытком бикарбонатных ионов. Метаболический алкалоз может развиваться в результате потери большого количества кислотных эквивалентов (при неукротимой рвоте, желудочно-кишечных расстройствах) и усиленного поступления из желудочно-кишечного тракта веществ, не подвергшихся нейтрализации кислым желудочным соком и обладающих основными свойствами, а также при накоплении подобных агентов в тканях (в частности, при тетании) и в случаях избыточного и бесконтрольного введения щелочных растворов для коррекции метаболического ацидоза. При метаболическом алкалозе повышается содержание бикарбоната (HCO_3^-) в плазме и, следовательно, увеличивается щелочной резерв крови. Как компенсацию метаболического алкалоза следует рассматривать возникающую при этом гиперкапнию в результате снижения возбудимости дыхательного центра в условиях повышенного pH и, соответственно, урежения частоты дыхания. Данный тип нарушения КОР сопровождается снижением кислотности мочи и содержания в ней аммиака.

Над клиническими признаками метаболического алкалоза, как правило, превалирует клиника основного заболевания. Наиболее выражены судороги и приступы тетании (из-за гипокальциемии) и нарушение функции миокарда, повышение нервно-мышечной возбудимости за счет увеличения проницаемости клеточных мембран (из-за гипокалиемии).

Лабораторные показатели метаболического алкалоза:

- pH, AB, SB, BV повышены;
- BE резко положительный;
- $p\text{CO}_2$ умеренно повышен;
- гипернатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипокальциемия.

Дыхательный алкалоз возникает при гипервентиляции лёгких (при вдыхании чистого кислорода, компенсаторной одышке, сопровождающей ряд заболеваний, в том числе нейротоксический синдром, инфекционно-вирусные состояния). Кроме того, причиной дыхательного алкалоза может быть стимуляция дыхательного центра при патологических процессах в центральной нервной системе (травмы, опухолевой процесс). При этом вследствие быстрого выведения из организма CO_2 развивается гипокапния, т.е. понижение $p\text{CO}_2$ в артериальной крови (менее 35 мм рт. ст.); снижение содержания угольной кислоты в артериальной крови сопровождается уменьшением бикарбонатов в плазме крови (снижается щелочной резерв крови), поскольку часть их компенсаторно превращается в угольную кислоту. Хотя этот механизм часто оказывается недостаточным, чтобы компенсировать уменьшение содержания H_2CO_3 . При дыхательном алкалозе отмечается снижение кислотности мочи и содержания в ней аммиака.

Клинические проявления респираторного алкалоза связаны со снижением тканевого кровотока, нарушениями микроциркуляции, снижением тканевого метаболизма

в жизненно важных органах. Наблюдаются расстройства ЦНС, сердечные нарушения, нервно-мышечные расстройства.

Лабораторные показатели респираторного алкалоза:

- рН крови и рН мочи повышены;
- резкое снижение $p\text{CO}_2$;
- АВ, SB, ВВ снижены;
- ВЕ умеренно отрицательный;
- Гипокальциемия.

На практике изолированные формы дыхательных или метаболических нарушений КОР встречаются редко: чаще всего имеют место их сочетания.

Если при различных по характеру сдвигах КОР крови значения рН остаются в пределах нормы, такие изменения КОР можно считать компенсированными; если же величина рН выходит за границы нормы, тогда нарушения КОР могут быть либо частично компенсированными, либо некомпенсированными (в зависимости от степени отклонения рН).

Механизмы компенсации нарушений кислотно-основного равновесия

Виды нарушений КОР	Механизмы компенсации
Респираторный ацидоз	Снижение рН компенсируется увеличением реабсорбции бикарбонатов почками и возвращением его в кровь Артериальная гипоксия компенсируется увеличением количества эритроцитов
Респираторный алкалоз	Компенсация за счет буферных систем: Почки – усиленное выведение бикарбонатов с мочой вследствие снижения реабсорбции в почках
Метаболический ацидоз	За счет респираторных механизмов: Снижение парциального давления углекислого газа
Метаболический алкалоз	За счет респираторных механизмов: Путем вывода из легких CO_2

Изменения отношения $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ могут происходить как за счет числителя, так и за счет знаменателя. В первом случае сдвиги носят метаболический характер, они говорят об активной реакции буферных систем. Во втором случае имеет место реакция системы-дыхания, приводящая к замедлению или ускорению выведения CO_2 легкими.

Если HCO_3^- первично увеличен, компенсация развивается по пути увеличения H_2CO_3 за счет гиповентиляции для восстановления соотношения $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3 = 20:1$ и возвращения рН к норме (метаболический алкалоз, компенсированный дыхательным ацидозом). При этом рН имеет тенденцию к увеличению.

Если метаболические процессы приводят к увеличению содержания кислых продуктов обмена в крови, развивается метаболический ацидоз, буферные основания (SB, ВВ) уменьшаются, их дефицит (ВЕ) растет, развивается компенсаторная гипервентиляция, снижается P_{aO_2} крови, отношение $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ выравнивается за счет уменьшения знаменателя, рН – возвращается к норме, $p\text{O}_2$ увеличено (метаболический ацидоз, компенсированный дыхательным алкалозом).

В случае, когда гипервентиляция первично приводит к вымыванию из крови углекислоты и снижению $p\text{CO}_2$ > развивается компенсация за счет метаболических сдвигов – снижаются SB, ВВ; увеличивается ВЕ, и рН возвращается к норме. Обычно при этом $p\text{O}_2$ увеличено, $p\text{CO}_2$ уменьшено (дыхательный алкалоз, компенсированный метаболическим ацидозом).

Для нейтрализации ацидотических сдвигов КОР применяют щелочные растворы (бикарбонат натрия, трисамин и т.п.), для коррекции алкалоза, напротив, – растворы, содержащие кислые валентности (кислота хлористоводородная или соляная т.п.). Важно, что коррекция КОР должна проводиться под строгим контролем изменений показателей кислотно-основного равновесия.

Неотложные/экстренные лабораторные исследования – совокупность методов качественного и/или количественного анализа различного биологического материала, которые позволяют получить результат лабораторного исследования в течение короткого времени. При проведении неотложных лабораторных исследований время от взятия биологического материала до получения результата исследования не должно превышать 40 мин для специализированных лечебных учреждений и 1 ч для экспресс-лабораторий многопрофильных лечебных учреждений. Для успешного оказания реанимационной помощи время выполнения экстренных лабораторных исследований не должно превышать 3–5 мин. К таким исследованиям относятся: исследование кислотно-основного состояния, определение гемоглобина, гематокрита, глюкозы крови, исследование электролитов (калий, натрий, кальций, хлориды), лактата.

Кислотно-основное состояние крови является важнейшим показателем для оценки состояния организма в экстремальных ситуациях в реанимационной практике.

В настоящее время исследование кислотно-основного состояния крови проводится на газовых анализаторах, которые с учетом температуры крови и давления напрямую определяют концентрацию ионов H^+ (величину pH) и показатель pCO_2 (количество CO_2).

Важным для выполнения неотложных лабораторных исследований является приложение № 10 приказа МЗСР РФ от 13 апреля 2011 года № 315н «Об утверждении Порядка оказания анестезиолого-реанимационной помощи взрослому населению», в котором представлено «Положение об организации деятельности врача анестезиолога-реаниматолога». В пункте 11 приложения указывается, что при осуществлении интенсивного лечения, врач анестезиолог-реаниматолог осуществляет весь комплекс лечебных, профилактических и **диагностических** мероприятий, направленных на восстановление, стабилизацию и нормализацию нарушенных функций жизненно-важных органов и систем, включающих симптоматическое и патогенетическое лечение, временное протезирование нарушенных функций, их своевременную диагностику и контроль (мониторинг) за ними. Пункт имеет существенное практическое значение для организации выполнения лабораторных анализов в палате пробуждения и операционном блоке (при отсутствии палат для реанимации и интенсивной терапии), т.е. в тех случаях, когда специалисты лаборатории не предусмотрены штатным расписанием.

Нормативно-правовая база проведения реанимационных мероприятий

Приказы	Рекомендации
Приказ от 6.07.2009 г. №389н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»	Неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения должно провести определение глюкозы в периферической крови, МНО, АЧТВ в течение 20 минут от момента забора крови.

Приказ от 19 августа 2009 г. N 599н «Об утверждении порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению российской федерации при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля»	В лечебно-профилактическом учреждении, где оказывается неотложная помощь больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в экстренном (безотлагательном) порядке и в любое время суток обеспечивается: определение гематокрита; уровня глюкозы, натрия, калия, магния, креатинина, тропонинов, КФК, МВ-КФК, D-димера, фибриногена в сыворотке крови; активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); активированного времени свертывания (АВС); кислотно-щелочного баланса и газового состава крови. Стандарт оснащения блока интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии, стандарт оснащения отделения неотложной кардиологии: Лабораторное оборудование для автоматического определения гемоглобина, гематокрита, параметров коагулограммы, электролитов (K, Na), тропонина, глюкозы, креатинина, билирубина, газов крови.
Приказ от 8 декабря 2009 г. N 966н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с урологическими заболеваниями»	В лечебно-профилактическом учреждении, при котором создано урологическое отделение, обеспечивается определение/ проведение медицинских исследований в экстренном порядке (в любое время суток): гематокрита; уровня глюкозы, натрия, калия, креатинина, мочевины в сыворотке крови; определение кислотно-щелочного состояния.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Кислотно-щелочной баланс организма.
2. Механизм работы буферной системы гемоглобина.
3. Роль физиологических систем в поддержании кислотно-щелочного равновесия .
4. Формы нарушения кислотно-щелочного баланса. Алкалоз и ацидоз.
5. Клинико-диагностическое значение изменений показателей КЩС.
6. Диагностика неотложных состояний в анестезиологии и реаниматологии.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием ее цели и задачи, схемы и методики определения кислотно-щелочного баланса организма.
2. Расшифровать анализ кислотно-щелочного баланса при различных патологических состояниях организма человека. Дать заключение с внесением в протокол.
3. Записать тесты на определение кислотно-щелочного баланса, используемые в клинической практике. Дать заключение с внесением в протокол.

Тема занятия 4: Понятие о системе крови.

Цель занятия: Знать структуру и особенности функционирования костного мозга, основные цитологические характеристики гемопоэтических элементов. Ознакомиться с основными гемопоэтическими факторами, а также причинами и следствием их недостаточности.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать расположение костного мозга в организме плода и взрослого человека.
- Уметь дифференцировать основные клеточные элементы костного мозга.
- Изучить стадии созревания клеток крови в костном мозге.
- Ознакомиться с основными гемопоэтическими факторами и состояниями, связанными с их недостаточностью.
- Уметь интерпретировать результаты миелограмм в норме и при различных заболеваниях системы кроветворения.
- Ассоциировать изменения в организме с возможными изменениями в миелограмме и периферической крови.

Гематология – это раздел медицины, изучающий кровь, органы кроветворения, и заболевания крови. Гематология изучает этиологию, диагностику, лечение, прогнозирование и предотвращение заболеваний системы крови, которые влияют на производство крови и ее компонентов, а именно клетки крови, гемоглобин, белки крови, и механизм коагуляции (свертывание крови).

Кроветворением, или гемопоэзом, называют образование клеток крови. Различают эмбриональный гемопоэз, который происходит в эмбриональный период и приводит к развитию крови, как ткани, и постэмбриональный гемопоэз, который представляет собой процесс физиологической регенерации крови.

Костный мозг – это составляющая часть костей скелета, которая заполняет внутреннюю полость кости и осуществляет в организме функцию образования клеток крови. Существует 2 вида костного мозга: красный костный мозг, состоящий в основном из кроветворной миелоидной ткани и желтый, основой которого являются клетки жировой ткани.

Существуют различные теории кроветворения: унитарная, дуалистическая, триалистическая и умеренно-унитарная.

- **унитарная теория** (А.А. Максимов, 1909 г.) - все форменные элементы крови развиваются из единого предшественника стволовой клетки;
- **дуалистическая теория** предусматривает два источника кроветворения, для миелоидного и лимфоидного;
- **полифилетическая теория** предусматривает для каждого форменного элемента свой источник развития.

В настоящее время общепринятой является **унитарная теория кроветворения**, на основании которой разработана схема кроветворения (И.Л. Чертков и А.И. Воробьев, 1973 г.).

Выделяют два вида кроветворения:

- а) **миелопоэз** - образование всех форменных элементов крови, кроме лимфоцитов: эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов;
- б) **лимфопоэз** - образование лимфоцитов (Т - и В-клеток).

В процессе поэтапной дифференцировки стволовых клеток в зрелые форменные элементы крови в каждом ряду кроветворения образуются промежуточные типы клеток, которые в схеме кроветворения составляют классы клеток.

Морфологическая и функциональная характеристика клеток различных классов схемы кроветворения. **1 класс** - стволовая полипотентная клетка, способная к поддержанию своей популяции. По морфологии соответствует малому лимфоциту, является полипотентной, то есть способной дифференцироваться в любой форменный элемент крови. Направление дифференцировки стволовой клетки определяется уровнем содержания в крови данного форменного элемента, а также влиянием микроокружения стволовых клеток - индуктивным влиянием стромальных клеток костного мозга или другого кроветворного органа. Поддержание численности популяции стволовых клеток обеспечивается тем, что после митоза стволовой клетки одна из дочерних клеток становится на путь дифференцировки, а другая принимает морфологию малого лимфоцита и является стволовой. Делятся стволовые клетки редко (1 раз в полгода), 80 % стволовых клеток находятся в состоянии покоя и только 20 % в митозе и последующей дифференцировке. В процессе пролиферации каждая стволовая клетка образует группу или клон клеток и потому стволовые клетки в литературе нередко называются колоние-образующие единицы - КОЕ.

2 класс - полустволовые, ограниченно полипотентные (или частично коммитированные) клетки - предшественницы миелопоэза и лимфопоэза. Имеют морфологию малого лимфоцита. Каждая из них дает клон клеток, но только миелоидных или лимфоидных. Делятся они чаще (через 3-4 недели) и также поддерживают численность своей популяции.

3 класс - унипотентные поэтин-чувствительные клетки - предшественницы своего ряда кроветворения. Морфология их также соответствует малому лимфоциту. Способны дифференцироваться только в один тип форменного элемента. Делятся часто, но потомки этих клеток одни вступают на путь дифференцировки, а другие сохраняют численность популяции данного класса. Частота деления этих клеток и способность дифференцироваться дальше зависит от содержания в крови особых биологически активных веществ - поэтинов, специфичных для каждого ряда кроветворения (эритропоэтины, тромбопоэтины и другие).

Первые три класса клеток объединяются в класс морфологически неидентифицируемых клеток, так как все они имеют морфологию малого лимфоцита, но потенции их к развитию различны.

4 класс - бластные (молодые) клетки или бласты (эритробласты, лимфобласты и так далее). Отличаются по морфологии как от трех предшествующих, так и последующих классов клеток. Эти клетки крупные, имеют крупное рыхлое (эухроматин) ядро с 2-4 ядрышками, цитоплазма базофильна за счет большого числа свободных рибосом. Часто делятся, но дочерние клетки все вступают на путь дальнейшей дифференцировки. По цитохимическим свойствам можно идентифицировать бласты разных рядов кроветворения.

5 класс - класс созревающих клеток, характерных для своего ряда кроветворения. В этом классе может быть несколько разновидностей переходных клеток - от одной (пролимфоцит, промоноцит), до пяти в эритроцитарном ряду. Некоторые созревающие клетки в небольшом количестве могут попадать в периферическую кровь (например, ретикулоциты, юные и палочкоядерные гранулоциты).

6 класс - зрелые форменные элементы крови. Однако следует отметить, что только эритроциты, тромбоциты и сегментоядерные гранулоциты являются зрелыми конечными

дифференцированными клетками или их фрагментами. Моноциты не окончательно дифференцированные клетки. Покидая кровеносное русло, они дифференцируются в конечные клетки - макрофаги. Лимфоциты при встрече с антигенами, превращаются в бласты и снова делятся.

Совокупность клеток, составляющих линию дифференцировки стволовой клетки в определенный форменный элемент, образуют его *дифферон* или *гистологический ряд*.

Морфология клеток костного мозга. Среди клеток костного мозга различают *клетки ретикулярной стромы* и *миелокариоциты* - клетки кроветворной ткани костного мозга (паренхимы) с их производными - *зрелыми клетками крови*.

Ретикулярные клетки стромы костного мозга не принимают непосредственного участия в кроветворении, однако они имеют большое значение, так как создают необходимое микроокружение для кроветворных клеток.

К ним относятся *клетки эндотелия*, выстилающего костномозговые синусы, *фибробласты*, *остеобласты*, *жировые клетки*. Морфология их ничем не отличается от описанной ранее. При подсчете миелограммы они расцениваются как ретикулярные.

Мазки пунктата костного мозга сначала тщательно просматриваются при малом увеличении для определения качества приготовления мазков и окраски миелокариоцитов. При этом увеличении можно обнаружить комплексы раковых клеток при метастазах злокачественных опухолей, клетки Березовского-Штернберга, Пирогова-Лангханса, скопления миеломных клеток, клетки Гоше и др. Обращается внимание на количество мегакариоцитов.

Все клетки костного мозга (не менее 500) подсчитываются подряд в нескольких участках мазка, и определяется процентное содержание каждого вида клеток.

При оценке пунктата костного мозга наряду с процентным содержанием в нем миелокариоцитов учитывается отношение количества клеток лейкопоэтического ряда к числу клеток эритробластического ряда. *У здоровых людей лейкоэритроидное соотношение равно 4: 1 или 3: 1.*

Морфология клеток гранулоцитарного ростка. К этим клеткам относят *миелобласт* (4-й класс), *промиелоцит*, *миелоцит*, *метамиелоцит* и *палочкоядерный гранулоцит* (5-й класс), *сегментоядерный гранулоцит* (6-й класс).

Миелобласт имеет диаметр 15-20 мкм. Ядро округлой формы занимает большую часть клетки, окрашено в красно-фиолетовый цвет, имеет нежно-сетчатую структуру хроматина, содержит от 2 до 5 ядрышек сине-голубого цвета. Ядро окружено узким пояском ярко-синей (базофильной) цитоплазмы, в которой содержится в небольшом количестве красная (азурофильная) зернистость.

Промиелоцит - крупная клетка диаметром 25 мкм. Ядро овальной формы занимает большую часть клетки, окрашено в светло-фиолетовый цвет, имеет тонкую сетчатую структуру, в которой различимы ядрышки. Цитоплазма широкая, голубого цвета, содержит обильную красную, фиолетовую или коричневую зернистость. По особенностям зернистости можно определить видовую направленность промиелоцита: нейтрофильную, эозинофильную или базофильную.

Миелоцит является более зрелой клеткой гранулоцитарного ряда диаметром 12-16 мкм. Ядро овальной формы, расположено эксцентрично, светло-фиолетового цвета. Его структура более грубая, чем у промиелоцита, ядрышки не выявляются. Цитоплазма окружает ядро широким поясом, окрашена в светло-голубой цвет, содержит зернистость.

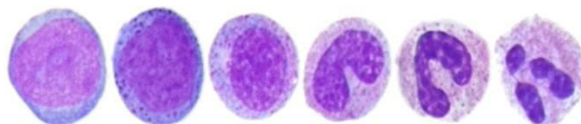
В зависимости от характера зернистости различают миелоциты нейтрофильные, эозинофильные и базофильные. Нейтрофильная зернистость мелкая, сине-фиолетового цвета, эозинофильная - крупная, желтовато-красного цвета, базофильная - темно-синего цвета.

Метамиелоцит - клетка диаметром 12-13 мкм с бобовидным эксцентрично расположенным ядром бледно-фиолетового цвета, структура его компактна. Ядро окружено по периферии широкой цитоплазмой розового цвета, содержащей нейтрофильную, эозинофильную или базофильную зернистость.

Палочкоядерный гранулоцит имеет диаметр 10-12 мкм. Ядро изогнуто в виде палочки или подковы, фиолетового цвета, с грубой структурой. Цитоплазма имеет розовую окраску, занимает большую часть клетки, содержит фиолетовую зернистость. У эозинофильного палочкоядерного гранулоцита цитоплазма практически не видна из-за обильной крупной желтовато-красного цвета зернистости. Палочкоядерная стадия базофильного гранулоцита обычно не встречается.

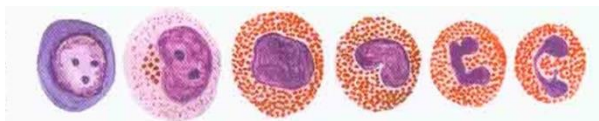
Сегментоядерный гранулоцит такого же размера, как и палочкоядерный. Ядро разделено на отдельные сегменты, соединенные тонкими перемычками. Количество сегментов колеблется от 2 до 5. Ядро фиолетовое, расположено в центре клетки.

Нейтрофильные гранулоциты или нейтрофилы – подвид гранулоцитарных лейкоцитов, названный нейтрофилами за то, что при окраске по Романовскому они



интенсивно окрашиваются как кислым, так и основным красителем. Зрелые нейтрофилы имеют сегментированное ядро, то есть относятся к полиморфноядерным лейкоцитам. Они являются классическими фагоцитами: имеют адгезивность, подвижность, способность к хемотаксису, а так же способность захватывать частицы (например, бактерии). Нейтрофилы способны к активному амёбоидному движению, к экстравазации (эмиграции за пределы кровеносных сосудов), и к хемотаксису (преимущественному движению в направлении мест воспаления или повреждения тканей). Нейтрофилы способны к фагоцитозу, причём являются микрофагами, то есть способны поглощать лишь относительно небольшие чужеродные частицы или клетки.

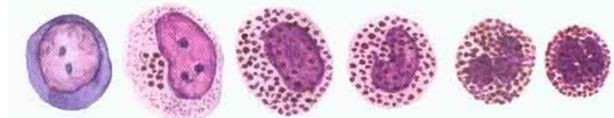
Эозинофильные гранулоциты или эозинофилы – подвид гранулоцитарных лейкоцитов крови. Эозинофилы названы так



потому, что при окраске по Романовскому интенсивно окрашиваются кислым красителем эозином и не окрашиваются основными красителями. Так же отличительным признаком эозинофила является двудольчатое ядро (у нейтрофила оно имеет 4-5 долей, а у базофила не сегментировано). Эозинофилы способны к активному амёбоидному движению, к экстравазации (проникновению за пределы стенок кровеносных сосудов), фагоцитозу и к хемотаксису. Главнейшее свойство эозинофилов – экспрессия Fc-рецепторов, специфичных для Ig E. Так же эозинофилы способны поглощать и связывать гистамин и ряд других медиаторов аллергии и воспаления. Они также обладают способностью при необходимости высвобождать эти вещества. Процентное содержание эозинофилов в крови увеличивается при аллергических состояниях. Большая часть эозинофилов недолго остаётся в крови и, попадая в ткани, длительное время находится там.

Нормальным уровнем для человека считается 120-350 эозинофилов на микролитр. Повышение уровня эозинофилов в крови - эозинофилия, снижение уровня - эозинопения.

Базофильные гранулоциты или базофилы – подвид гранулоцитарных лейкоцитов. Содержат базофильное S-образное ядро, зачастую не видимое из-за перекрытия



цитоплазмы гранулами гистамина и прочих аллергомедиаторов. Базофилы названы так за то, что при окраске по Романовскому интенсивно поглощают основной краситель и не окрашиваются кислым эозином. Базофилы – очень крупные гранулоциты: они крупнее и нейтрофилов, и эозинофилов. Гранулы базофилов содержат большое количество гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других медиаторов аллергии и воспаления. Базофилы принимают активное участие в развитии аллергических реакций немедленного типа (реакции анафилактического шока). Подобно тканевым лаброцитам, базофилы несут на поверхности иммуноглобулин Е и способны к дегрануляции (высвобождению содержимого гранул во внешнюю среду) или аутолизу (растворению, лизису клетки) при контакте с антигеном-аллергеном. Базофилы способны к экстравазации (эмиграции за пределы кровеносных сосудов), причём могут жить вне кровеносного русла, становясь резидентными тканевыми лаброцитами (тучными клетками).

Морфология клеток лимфатического ростка

К клеткам лимфатического ряда относят **лимфобласт** и **плазмобласт** (4-й класс), **пролимфоцит** и **проплазмоцит** (5-й класс), **лимфоцит** и **плазмоцит** (6-й класс).

Лимфобласт имеет диаметр 15-20 мкм. Ядро округлое с нежно-сетчатой структурой хроматина, бледно-фиолетового цвета, расположено в центре. В ядре четко видны 1-2 ядрышка. Цитоплазма светло-синяя, окружает ядро узким ободком, не содержит зернистости. Участок цитоплазмы вблизи ядра имеет более светлую окраску (перинуклеарная зона).

Пролимфоцит является небольшой клеткой диаметром 11-12 мкм. Ядро округлое, бледно-фиолетового цвета, с нежной сетью хроматина. В некоторых случаях может содержать остатки ядрышек. Цитоплазма голубая, окружает ядро в виде неравномерного ободка, иногда содержит азурофильную (красновато-фиолетовую) зернистость.

Лимфоцит - зрелая клетка диаметром от 7-9 до 12-13 мкм в зависимости от величины цитоплазмы. Ядро округлое, темно-фиолетового цвета, компактное, иногда имеет вдавление. Ядрышек не содержит. Выявляются малые лимфоциты с узким ободком голубой цитоплазмы, которая практически незаметна, средние и большие лимфоциты, цитоплазма которых занимает большую часть клетки, менее интенсивно окрашена и содержит азурофильную зернистость. Вокруг ядра всегда определяется перинуклеарная зона. Лимфоциты делятся на 3 группы по выполняемым функциям: NK-лимфоциты (контролируют качество клеток в организме), В-лимфоциты (находят антигены и вырабатывают антитела), Т-лимфоциты (регулируют иммунитет).

NK-лимфоциты, или по-другому, естественные киллеры (англ. Natural killer) – один из основных компонентов врожденного иммунитета, они способны атаковать опухолевые клетки и клетки, зараженные вирусами. NK-лимфоциты имеют множество рецепторов, позволяющих им отличать клетки организма от несвойственных ему образований. NK имеют в своей цитоплазме перфорин и протеазы, перфорин, выделяясь, образует отверстия в мембране зараженной клетки, а протеазы проходят сквозь них и приводят к

апоптозу или лизису клетки, в первом случае погибают и вирус, и клетка, в которой он находится. NK-лимфоцитов в организме человека 5-20% от общего количества лимфоцитов. *Т-лимфоциты* делятся на Т-хелперов (на поверхности находятся молекулы CD4) и Т-киллеров (на поверхности молекулы CD8). Помимо них существуют Т-регуляторы, Т-амплифайеры, Т-контрсупрессоры, Т-клетки памяти. Т-лимфоциты отвечают за приобретенный иммунитет, уничтожают нехарактерные антигены, усиливают воздействие NK-лимфоцитов, усиливают моноциты. Т-лимфоцитов в общем количестве лимфоцитов в крови человека – 65-80%. Функция *В-лимфоцитов* – образовывать АТ.

Плазмобласт - крупная клетка диаметром 16-20 мкм с округлым центральным или эксцентрично расположенным большим ядром, имеющим нежную структуру и несколько ядрышек. Цитоплазма ярко-синего цвета, окружает ядро широким поясом. Вокруг ядра выражена перинуклеарная зона.

Проплазмоцит - клетка диаметром 10-20 мкм. Ядро округлое, компактное, расположено эксцентрично. В ядре чередуются темно- и светло-фиолетовые участки, которые расположены радиально от центра к периферии, что напоминает расположение спиц в колесе, - колесовидная структура ядра без ядрышек. Цитоплазма интенсивного синего цвета, широкая, вакуолизированная. Хорошо видна перинуклеарная зона.

Плазмоцит - зрелые плазматические клетки (клетки Унна), разнообразные как по форме, так и по размерам (от 8 до 20 мкм). Ядро имеет почти постоянную величину, а меняется большей частью величина цитоплазмы. Ядро круглое или чаще овальное и расположено эксцентрично, имеет характерную грубую колесовидную структуру. Цитоплазма окрашивается в интенсивный синий цвет с ясным просветлением вокруг ядра, однако встречаются клетки с более светлой цитоплазмой и менее выраженной перинуклеарной зоной. В цитоплазме могут быть различной величины вакуоли, расположенные, как правило, в ее периферической части и придающие ей ячеистое строение. Нередко встречаются многоядерные плазматические клетки, содержащие 2-3 ядра и более одинаковой или различной величины. Плазматические клетки больших размеров могут иметь цитоплазму, окрашенную в серо-голубой цвет с менее отчетливой перинуклеарной зоной или с ее отсутствием.

Миеломные клетки имеют большие размеры, достигающие иногда 40 мкм и более в диаметре. Ядро нежное, содержит 1-2 больших или несколько мелких ядрышек, окрашенных в голубой цвет. Нередко встречаются клетки с 3-5 ядрами. Цитоплазма больших размеров, окрашивается в различные цвета: светло-голубой, светло-фиолетовый, интенсивно фиолетовый, а иногда красноватый, обусловленный присутствием гликопротеидов. Околоядерное просветление выражено нечетко или отсутствует. В редких случаях находят 1-2 гиалиновых включения - тельца Русселя величиной 2-4 мкм. При окраске азур-эозином они приобретают красный цвет.

Морфология клеток моноцитарного роста. К клеткам моноцитарного ряда относят: **монобласт** (4-й класс), **промоноцит** (5-й класс), **моноцит** (6-й класс).



Монобласт имеет диаметр 12-20 мкм. Ядро округлое, иногда дольчатое, имеет нежную структуру, светло-фиолетовую окраску. Содержит 2-5 ядрышек. Цитоплазма нежно-голубая, занимает меньшую часть клетки.

Промоноцит имеет диаметр 12-20 мкм. Ядро крупное, рыхлое, бледно-фиолетовое, может содержать остатки ядрышек. Цитоплазма широкая серовато-фиолетового цвета.

Моноцит является зрелой клеткой диаметром 12-20 мкм. Ядро рыхлое, светло-фиолетовое. Форма ядра может быть различной: бобовидной, дольчатой, подковообразной. Цитоплазма серовато-фиолетового цвета, широкая, светлая, может содержать обильную мелкую азурофильную зернистость. Моноцит – наиболее активный фагоцит периферической крови. Клетка овальной формы с крупным бобовидным, богатым хроматином ядром (что позволяет отличать их от лимфоцитов, имеющих округлое тёмное ядро) и большим количеством цитоплазмы, в которой имеется множество лизосом.

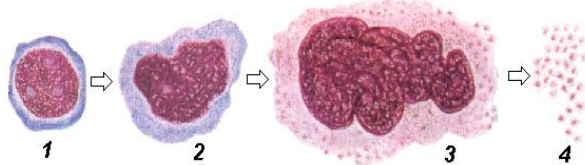
Морфология клеток мегакариоцитарного ростка. К клеткам мегакариоцитарного ростка относят **мегакариобласт** (4-й класс), **промегакариоцит** и **мегакариоцит** (5-й класс), **тромбоцит** (6-й класс).

Мегакариобласт имеет диаметр 20-25 мкм. Ядро округлое, с нежной структурой, красновато-фиолетового цвета, имеет ядрышки. Цитоплазма небольшая, интенсивно базофильная, не содержит зернистости. Вокруг ядра заметна зона просветления.

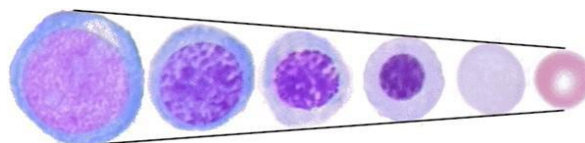
Промегакариоцит - значительно более крупная клетка, чем мегакариобласт. Ядро грубой структуры, не содержит ядрышек. Цитоплазма базофильна, занимает большую часть клетки, зернистость в ней отсутствует.

Мегакариоциты - гигантские клетки костного мозга. Мегакариоцит представляет собой гигантскую клетку костного мозга диаметром 60-120 мкм. Ядро имеет грубую структуру, различной, в некоторых случаях причудливой формы. Цитоплазма отличается очень большими размерами, содержит зернистость розовато-фиолетового цвета. От цитоплазмы мегакариоцита отшнуровываются тромбоциты.

Тромбоциты (кровяные пластинки) - зрелые элементы периферической крови, имеющие небольшие размеры (1,5-3 мкм), округлую или овальную форму. Периферическая часть - гиаломер - светлого цвета, центральная часть - грануломер - розовато-фиолетового цвета, содержит мелкие гранулы. Совместно с белками плазмы крови (например, фибриногеном) они обеспечивают свёртывание крови, вытекающей из повреждённого сосуда, приводя к остановке кровотечения и тем самым защищая организм от кровопотери.



Морфология клеток эритроцитарного ростка. К клеткам эритроцитарного ростка относят **эритробласт** (4-й класс), **пронормоцит**, **нормоцит**, **ретикулоцит** (5-й класс), **эритроцит** (6-й класс).



Эритробласт имеет диаметр 20-25 мкм. Ядро нежной структуры, округлое, занимает большую часть клетки, красновато-фиолетового цвета, содержит 1-5 ядрышек. Цитоплазма насыщенного синего цвета, не содержит зернистости. Вокруг ядра определяется зона просветления.

Мегалобласты - большие эмбриональные эритробласты. В костном мозге и в периферической крови появляются в постэмбриональной жизни только при патологических состояниях, связанных с дефицитом гемопоэтического фактора - витамина В12, фолиевой кислоты.

Пронормоцит - клетка диаметром 12-18 мкм. Ядро имеет более грубую структуру, чем у эритроблеста, но еще сохраняет нежную сетчатую структуру. Ядрышки отсутствуют. Цитоплазма базофильная, не содержит зернистости.

Нормоцит имеет диаметр 8-12 мкм. В зависимости от степени насыщенности их цитоплазмы гемоглобином различают базофильный, полихроматофильный и оксифильный нормоциты. Самые крупные - базофильные нормоциты, наименьший размер имеют оксифильные нормоциты. Ядра этих клеток имеют грубую структуру, окрашены в темно-фиолетовый цвет. Цитоплазма базофильного нормоцита - синяя, полихроматофильного - серовато-фиолетовая, оксифильного - розовая.

Ретикулоцит - клетка диаметром 9-11 мкм. В зависимости от способа окраски может быть голубого или зеленого цвета. Содержит нитчато-сетчатую субстанцию, которая окрашена в синий цвет.

Эритроцит - зрелая клетка периферической крови диаметром 7-8 мкм, розово-красного цвета. Это самые многочисленные из форменных элементов. Зрелые эритроциты не содержат ядра и имеют форму двояковогнутых дисков. Циркулируют 120 дней и разрушаются в печени и селезенке. В эритроцитах содержится железосодержащий белок – гемоглобин. Он обеспечивает главную функцию эритроцитов – транспорт газов, в первую очередь – кислорода. Именно гемоглобин придаёт крови красную окраску. В лёгких гемоглобин связывает кислород, превращаясь в оксигемоглобин, который имеет светло-красный цвет.

Развитие ростков гемопоэза представляет собой сложный процесс дифференцировки клеток. Родоначальники всех ростков названы полипотентными клетками за их способность дифференцироваться в клетки всех ростков гемопоэза под действием цитокинов. Так же эти клетки называют колониеобразующими элементами (КОЭ) за их локальное расположение в костном мозге или стволовыми клетками крови (СКК). Количество полипотентных стволовых клеток, то есть клеток, которые являются самыми первыми предшественниками в ряду кроветворных клеток, в костном мозге ограничено, и они не могут размножаться, сохраняя полипотентность, и тем самым восстанавливать численность. Ибо при первом же делении полипотентная клетка выбирает путь развития, и её дочерние клетки становятся либо мультипотентными клетками, у которых выбор более ограничен (только в эритроцитарный или лейкоцитарный ростки), либо мегакариобластами и затем мегакариоцитами – клетками, от которых отшнуровываются тромбоциты.

Под действием цитокинов КОЭ начинают специализироваться, переходя на следующий этап – олигопотентные клетки, вариантов дифференцировки у них уже меньше. Второе название этих клеток – колониеобразующие единицы (КОЕ), поскольку они расположены более мелкими группами, чем КОЭ. КОЕ неоднородны между собой: выделяют колониеобразующие единицы гранулоцитарно-эритроцитарно-миелоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГЭММ) и колониеобразующие единицы лимфоцитарного (КОЕ-Л) ростков. Дальнейшее развитие КОЕ ещё более специфично. Под действием цитокинов КОЕ-ГЭММ даёт следующие три типа клеток: колониеобразующая единица гранулоцитов и моноцитов (КОЕ-ГМ), колониеобразующая единица эритроцитов (КОЕ-Э) и колониеобразующая единица мегакариоцитов (КОЕ-МГЦ). Эти переходы инициируются лейкопоезином, эритропоезином и тромбопоезином соответственно. Эти КОЕ – последние, дальнейшие клетки ростков называются бластами, поскольку они уже становятся на один путь дифференцировки в одну конечную клетку. Так, КОЕ-ГМ

развивается либо в промонобласт, либо в програнулобласт; КОЕ-Э развивается в эритробласт; КОЕ-МГЦ развивается в мегакариобласт. Таким образом, вкупе с лимфоидным ростком, получают 5 вышеперечисленных ростков гемопоэза.

Регуляция гемопоэза: факторы роста (обеспечивают пролиферацию и дифференцировку СКК и последующие стадии их развития), факторы транскрипции (влияют на экспрессию генов, определяющих направление дифференцировки гемопоэтических клеток), витамины, гормоны.

Факторы роста включают колониестимулирующие факторы (КСФ), интерлейкины и ингибирующие факторы. Они являются гликопротеинами, действующими и как циркулирующие гормоны, и как местные медиаторы, регулирующие гемопоэз и дифференцировку специфических типов клеток. Почти все факторы роста действуют на СКК, КОЕ, коммитированные и зрелые клетки. Однако отмечаются индивидуальные особенности действия этих факторов на клетки-мишени. КСФ действуют на специфические клетки или группы клеток на различных стадиях дифференцировки. Например, фактор роста стволовых клеток влияет на пролиферацию и миграцию СКК в эмбриогенезе. В постнатальном периоде на гемопоэз оказывают влияние несколько КСФ, среди которых наиболее изучены факторы, стимулирующие развитие гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), а также интерлейкины. Большинство указанных факторов выделено и применяется для лечения различных болезней. Для получения их используются биотехнологические методы.

Дифференцировка полипотентных клеток в унипотентные определяется действием ряда специфических факторов, поэтинов – эритропоэтинов (для эритробластов), гранулопоэтинов (для миелобластов), лимфопоэтинов (для лимфобластов), тромбопоэтинов (для мегакариобластов). Большая часть эритропоэтина образуется в почках. Его образование регулируется содержанием в крови кислорода, которое зависит от количества циркулирующих в крови эритроцитов. Снижение числа эритроцитов и соответственно парциального давления кислорода, является сигналом для увеличения продукции эритропоэтина. Эритропоэтин действует на чувствительные к нему КОЕ-Э, стимулируя их пролиферацию и дифференцировку, что в конечном итоге приводит к повышению содержания в крови эритроцитов. При хронической болезни почек выработка эритропоэтина снижается, поэтому такие пациенты нуждаются в медикаментозном его введении. Тромбопоэтин синтезируется в печени, стимулирует пролиферацию КОЕ-МГЦ, их дифференцировку и образование тромбоцитов. Ингибирующие факторы дают противоположный эффект, т.е. тормозят гемопоэз; их недостаток может быть одной из причин лейкемии, характеризующейся значительным увеличением числа лейкоцитов в крови. Выделен ингибирующий лейкемию фактор (ЛИФ), который тормозит пролиферацию и дифференцировку моноцитов-макрофагов.

Витамины необходимы для стимуляции пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. Витамин В12 поступает с пищей и соединяется с внутренним фактором (Касла), который синтезируется париетальными клетками желудка. Образующийся при этом комплекс, в присутствии ионов Ca^{2+} , соединяется с рецепторами эпителиоцитов подвздошной кишки и всасывается. При всасывании в эпителиоциты поступает лишь витамин В12, а внутренний фактор освобождается. Витамин В12 поступает с кровью в костный мозг, где влияет на гемопоэз, и в печень, где может депонироваться. Нарушение

процесса всасывания при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта может служить причиной дефицита витамина В12 и нарушений в гемопоэзе.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Предмет и области изучения гематологии.
2. Костный мозг: виды, локализация, строение, функционирование.
3. Стволовая клетка крови и ее дифференцировка.
4. Колониеобразующие единицы костного мозга, их дифференцировка и взаимосвязь.
5. Принципиальная схема костномозгового кроветворения.
6. Способы взятия биологического материала для оценки миелограммы: преимущества и недостатки.
7. Миелограмма в норме.
8. Миелограмма при остром и хроническом лейкозах.
9. Миелограмма при острой лучевой болезни.
10. Регуляция гемопоэза: факторы роста.
11. Регуляция гемопоэза: факторы транскрипции.
12. Регуляция гемопоэза: витамины и гормоны.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задачи, характеристику костномозгового кроветворения.
2. Записать морфологическую характеристику клеток крови.
3. Записать механизмы регуляции кроветворения.

Тема занятия 5: Методы гематологический исследований.

Цель занятия: Освоение рутинных методов подсчета показателей клинического анализа крови. Знакомство с видами новообразований кроветворной системы, анемий и агранулоцитозов, их характерные особенности.

Перечень знаний и практических навыков:

- Освоение методики измерения концентрации гемоглобина в крови.
- Знание методов подсчета эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева.
- Умение рассчитывать цветовой показатель крови.
- Овладение методикой подсчета тромбоцитов в мазках крови.
- Определение скорости оседания эритроцитов методом Панченкова.

Общий анализ крови – наиболее распространенный вид лабораторного исследования, он относится к базовым клиническим тестам. Общий анализ крови дает представление о гемограмме – клеточном составе крови. Он позволяет оценить содержание гемоглобина в системе красной крови, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов. Клинический анализ крови позволяет рассмотреть лейкоцитарную формулу и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Забор крови для проведения анализа необходимо производить натощак, и производится он двумя способами: из пальца (как правило, безымянного) и из вены.

Подсчет гемограммы ручным способом. Определение концентрации гемоглобина. Гематитовый метод (метод Сали). Основан на превращении гемоглобина при прибавлении к крови хлористо-водородной кислоты в хлоргемин (хлорид гематита) коричневого цвета, интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию гемоглобина. Полученный раствор хлорида гематита разводят водой до цвета стандарта, соответствующего известной концентрации гемоглобина.

Определение проводят в упрощенном колориметре – гемометре Сали. Этот прибор состоит из пластмассового штатива с 3 вертикальными гнездами. В боковых гнездах находятся 2 запаянные пробирки со стандартной жидкостью. В среднее гнездо гемометра вставляют открытую сверху градуированную стеклянную пробирку того же диаметра, что и цветные стандарты. Градуированная пробирка имеет шкалу с делениями, показывающую количество гемоглобина в граммах на 100 мл крови, т.е. в грамм-процентах (г%). При гемометре имеются специальная пипетка для воды и стеклянная палочка для перемешивания. В градуированную пробирку наливают до деления, помеченного цифрой «2 г%» (нижняя круговая метка) 0,1 г% раствор хлористо-водородной кислоты. Затем набирают кровь в капиллярную пипетку до метки «0,02 мл» (необходимо, чтобы столбик крови кончался точно на уровне метки и не разрывался пузырьками воздуха). Обтерев кончик пипетки снаружи ватой, опускают ее в пробирку с 0,1 г% раствором хлористо-водородной кислоты и осторожно выдувают кровь. Повторными всасываниями и выдуваниями верхнего слоя жидкости пипетку ополаскивают. Пробирку несколько раз встряхивают и, заметив время, ставят в штатив. Для полного превращения гемоглобина в хлорид гематита требуется не менее 5 мин. Через 5 мин гемометр поднимают до уровня глаз и сравнивают цвет испытуемой жидкости с цветом стандартов. Обычно (за исключением случаев крайне тяжелой анемии) он темнее, чем в стандартных пробирках. С помощью неградуированной пипетки к испытуемому раствору добавляют по каплям дистиллированную воду, перемешивают стеклянной палочкой и сравнивают со стандартами. Как только цвет исследуемой

жидкости станет одинаков с цветом стандартов, отмечают, какому делению шкалы соответствует уровень жидкости (по нижнему мениску) в пробирке.

Цианметгемоглобиновый метод наиболее точен, принят в большинстве стран как стандартный. Он основан на превращении гемоглобина в цианметгемоглобин при добавлении к крови реактива. Концентрацию цианметгемоглобина измеряют фотометрически. В качестве реактива употребляют раствор Драбкина (NaHCO_3 – 1 г, KCN – 0,05 г, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ – 0,2 г, дистиллированной воды – до объема 1 л) или какой-нибудь другой с подобным действием. Под влиянием железисто-синеродистого калия гемоглобин окисляется до метгемоглобина (гемиглобина), который затем превращается при помощи цианина калия в цианметгемоглобин (гемоглобинцианид). Через 20 мин, необходимых для полного превращения гемоглобина в гемоглобинцианид, измеряют экстинкцию при длине волны 540 нм и толщине слоя в 1 см против воды на спектрофотометре. В настоящее время созданы прочные цианометгемоглобиновые стандарты в ампулах, соответствующие точно определенной концентрации гемоглобина. Полученные растворы исследуют на фотоэлектроколориметре и вычерчивают калибровочную кривую, откладывая показатели оптической плотности на оси ординат, а концентрацию гемоглобина в граммах на литр на оси абсцисс. На основании калибровочной кривой определяют концентрацию гемоглобина в пробах пациентов. Существуют колориметры, специально разработанные для определения гемоглобина, – гемоглобинометры. В большинстве из них используется цианметгемоглобиновый метод.

В норме содержание гемоглобина в крови: мужчины – 130-150 г/л; женщины – 120-140 г/л; дети – 120-140 г/л. Повышение гемоглобина отмечается при: первичной и вторичной эритроэмии, обезвоживании; чрезмерном курении. Снижение гемоглобина выявляется при анемии, гипергидратации.

Определение количества эритроцитов и лейкоцитов. Для подсчета количества эритроцитов и лейкоцитов необходимо приготовить две пробирки: для эритроцитов – с 4 мл физиологического раствора и для лейкоцитов – с 400 мкл 3% раствора уксусной кислоты. В обе пробирки вносят по 20 мкл крови и тщательно перемешивают содержимое. Так, в первой пробирке (для эритроцитов) получают разведение в 200 раз, а во второй пробирке (для лейкоцитов) – в 20 раз.

Для подсчета количества эритроцитов и лейкоцитов используют счетную камеру Горяева. Она представляет собой толстое прямоугольное прозрачное стекло обычно с двумя сетками, выгравированными на его поверхности. Сетку камеры Горяева изучают при увеличении (окуляр 10×, объектив 8×) с опущенным конденсором. Камеру устанавливают на предметный столик микроскопа. Наблюдая в окуляр, отыскивают сетку камеры, четко фокусируют ее изображение, устанавливают в поле зрения верхний левый угол сетки. Передвигая стекло, последовательно изучают отдельные малые и большие квадраты, рассматривают их группировки, при этом должна быть изучена вся площадь сетки.

Эритроциты подсчитывают в 5 больших квадратах, каждый из которых разделен на 16 малых квадратов. Подсчет начинают с левого верхнего квадрата, а затем продвигают камеру по диагонали сверху вниз. Во избежание повторного подсчета одних и тех же эритроцитов руководствуются следующим правилом: подсчитывают все эритроциты, находящиеся внутри малого квадрата, и на разграничительных линиях, когда они большей своей половиной заходят внутрь квадрата; клетки же, пересеченные разграничительной

линией пополам, подсчитывают лишь на двух сторонах квадрата (на левой и верхней); клетки, выходящие большей своей половиной за пределы разграничительных линий, совсем не считают. Результаты подсчета эритроцитов по каждому из 5 больших квадратов записывают отдельно и суммируют. Для расчета количества эритроцитов в 1 л пользуются следующей формулой: $x = \frac{a \times c \times 4000}{v} \times 10^6$, где x – количество эритроцитов в 1 л крови; a – сумма эритроцитов, подсчитанных в 5 квадратах; 4000 – множитель, приводящий результат к объему 1 мкл крови, поскольку объем малого квадрата 1/4000 мкл; v – разведение крови в 200 раз; c – число сосчитанных малых квадратов – 80; 10^6 – количество мкл в 1 л. Для получения более точного результата рекомендуют производить подсчет в двух сетках и использовать для подсчета средний арифметический результат. Таким образом, $x = a \times 10\,000 \times 10^6 / \text{л}$.

В норме содержание эритроцитов в крови: мужчины – $(4,0-5,1) \times 10^{12}/\text{л}$; женщины – $(3,7-4,7) \times 10^{12}/\text{л}$; дети – $(3,80-4,90) \times 10^{12}/\text{л}$.

Увеличение (эритроцитоз) количества эритроцитов бывает при новообразованиях; гидронефрозе; влиянии кортикостероидов; болезни и синдроме Кушинга; истинной полицитемии; относительного увеличения количества эритроцитов из-за сгущения крови вследствие ожога, диареи, приема диуретиков.

Уменьшение содержания эритроцитов в крови наблюдается при кровопотере, анемии, беременности, гидремии, снижении интенсивности образования эритроцитов в костном мозге, ускоренном разрушении эритроцитов.

Лейкоциты подсчитывают в 100 больших квадратах. Эти квадраты сгруппированы по 4. Подсчет начинают с левой верхней группировки, а затем продвигают камеру последовательно от группировки к группировке (рис. 2). При подсчете лейкоцитов в каждой группировке из 4 квадратов придерживаются схемы, указанной на рисунке. При подсчете лейкоцитов в каждом большом квадрате придерживаются тех же правил, которые описаны для эритроцитов. Подсчитав число лейкоцитов во всех 100 квадратах, записывают результат, а затем производят расчет по приведенной выше формуле, в которой лишь цифра, характеризующая разведение крови, равна 20, а количество подсчитанных малых квадратов – 1600:

$$y = \frac{a \times 4000 \times 20}{1600} \times 10^6 = a \times 50 \times 10^6$$

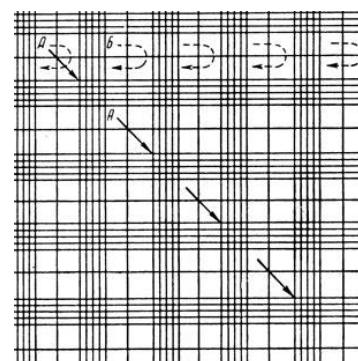
В норме содержание лейкоцитов в крови: $4-9 \times 10^9/\text{л}$.

Увеличение бывает при острых воспалительных процессах, гнойных процессах, сепсисе, инфекционных заболеваниях бактериальной, грибковой этиологии и др.

К лейкопении приводят аплазия, гипоплазия костного мозга, воздействие ионизирующего излучения, лучевая болезнь, пернициозная анемия.

Вычисление цветового показателя: Зная число эритроцитов в крови и содержание в ней гемоглобина, можно высчитать, в какой мере насыщен каждый эритроцит. Цветовой показатель соответствует максимальному содержанию гемоглобина в одном нормальном эритроците, величина его условно принимается за единицу. Для вычисления цветового показателя пользуются следующей формулой: $\text{ЦП} = \frac{\text{Hb пациента} \times \text{RBC пациента}}{\text{Hb в норме} \times \text{RBC в норме}}$

Однако, на практике удобно использовать другой метод подсчета: $\text{ЦП} = \frac{\text{Hb} \times 3}{\text{RBC}}$



Получаем ЦП в %, который легко привести к долям единицы.

Значения ЦП: 0,90-1,10 – норма; меньше 0,80 – гипохромная анемия; 0,80-1,05 – эритроциты считаются нормохромными; больше 1,10 – гиперхромная анемия.

Уменьшение ЦП (0,50-0,70) бывает при железодефицитной анемии, анемии, вызванной свинцовой интоксикацией. Увеличение ЦП (1,10 и более) бывает при недостаточности витамина В12 в организме, недостаточности фолиевой кислоты, раке.

Определение гематокрита. Гематокрит — это соотношение между объемом форменных элементов крови, в основном эритроцитов, и объемом плазмы.

Метод определения гематокрита основан на разделении плазмы и эритроцитов с помощью центрифугирования. Определение производят в гематокритной трубке, представляющей собой стеклянную пипетку, разделенную на 100 равных частей.

Перед взятием крови гематокритную трубку промывают раствором гепарина, затем набирают в трубку капиллярную кровь до отметки «100», закрывают резиновым колпачком и центрифугируют в течение 1—1,5 часа при 1,5 тысячи оборотов в минуту. После этого отмечают, какую часть в градуированной трубке составляют эритроциты, это и есть гематокрит.

Гематокритную величину определяют с помощью отсчетной шкалы, прилагаемой к центрифуге. В норме объем массы эритроцитов меньше объема плазмы. Гематокрит у женщин составляет 36—42 %, у мужчин — 40—48 %.

Увеличение гематокрита наблюдается при эритромии, повышении количества эритроцитов, и обезвоживании организма, уменьшение гематокрита наблюдают при анемиях. Величиной гематокрита пользуются для расчета массы эритроцитов, циркулирующих в крови, и некоторых других показателей крови, например средней процентной концентрации гемоглобина в одном эритроците и среднего объема одного эритроцита.

Практически средний объем одного эритроцита определяют по формулам:

1. величину гематокрита в объемных процентах умножают на 10, затем делят на число миллионов эритроцитов в 1 мкл крови;
2. величину гематокрита, умноженную на 100, затем также делят на число миллионов эритроцитов в 1 мкл крови.

Подсчет тромбоцитов в мазках крови (метод Фонио). Метод основан на определении количества кровяных пластинок в окрашенных мазках крови на 1000 эритроцитов. Капилляром Панченкова набирают раствор сульфата магния или ЭДТА до метки «75» и вносят в пробирку размером 10×1 см. Туда же вливают кровь, взятую из пальца капилляром Панченкова до метки «0». Таким образом, получают соотношение антикоагулянта и крови 1:4. Содержимое пробирки хорошо перемешивают и из смеси готовят тонкие мазки, которые фиксируют и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Определяют количество тромбоцитов на 1000 эритроцитов. То есть просматривают 5 полей зрения, в которых количество эритроцитов достигает 250, при этом они должны лежать монослоем, то есть не перекрывать друг друга. В каждом таком поле зрения подсчитывается количество тромбоцитов. Полученные результаты складываются. Вычисляют количество кровяных пластинок в 1 мкл крови, зная абсолютное число эритроцитов в 1 мкл крови. Составляется пропорция, по которой вычисляется абсолютное количество тромбоцитов в крови.

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) методом Панченкова. Смесь антикоагулянта и крови в соотношении 1:4 (как описано выше) тщательно перемешивают и набирают в капилляр Панченкова точно до отметки 0. В капилляре не должно быть

пузырьков воздуха, так как это приведет к искажению результатов. Капилляр устанавливают в специальный штатив (рис. 3) строго вертикально на 1 час. Через час учитывают высоту столбика эритроцитов по градуировочной шкале капилляра в мм/ч.

В норме: новорождённые – 0-2 мм/ч; дети до 6 лет – 12-17 мм/ч; мужчины до 60 лет – до 8 мм /ч; женщины до 60 лет – до 12 мм/ч; мужчины старше 60 лет – до 15 мм/ч; женщины старше 60 лет – до 20 мм/ч.

Увеличение СОЭ встречается при инфекционно-воспалительном заболевании, коллагенозах, печени, эндокринных нарушениях, оперативных вмешательствах, анемиях, после приёма пищи (до 25 мм/ч), во время беременности (до 45 мм/ч).

Снижение СОЭ бывает при гипербилирубинемии, повышении уровня желчных кислот, хронической недостаточности кровообращения, эритремии, гипофибриногемии.

В настоящее время для выполнения общего анализа крови используют автоматические гематологические анализаторы, которые способны измерять огромный спектр параметров за считанные минуты.

Гематологический анализатор – прибор (комплекс оборудования), предназначенный для проведения количественных исследований клеток крови в клинико-диагностических лабораториях. Может быть автоматическим или полуавтоматическим. Полуавтоматический гематологический анализатор от автоматического отличается тем, что процесс разведения пробы крови осуществляется отдельным прибором - дилутером. После приготовления разведения цельной крови оператор должен перенести разведенную пробу в модуль измерения. В настоящее время полуавтоматические анализаторы практически не выпускаются. Автоматический гематологический анализатор представляет собой полностью автоматизированный прибор, в котором весь аналитический процесс выполняется автоматически.

Работа большинства приборов ориентирована на использование цельной, чаще всего венозной крови. Ряд приборов позволяет, кроме цельной, использовать предварительно разведенную капиллярную кровь.

Дозирование растворов. В гематологических анализаторах в качестве дозирующего устройства широко применяется прецизионный шприц, внутри которого перемещается поршень. Точное перемещение поршня обеспечивается шаговым двигателем. При подаче на него одного импульса тока поршень шприца перемещается на маленькое расстояние, в результате для дозирования 1 мл реагента необходимо подать на шаговый двигатель несколько тысяч импульсов. Этим обеспечивается точность дозирования изотонического, лизирующего, а иногда и промывающего растворов.

С ошибкой разведения крови связывают до 95% ошибок счета клеток крови. Однако погрешность, обусловленная только неточностью работы шприцевых дозаторов, достигает 5%. Даже самые точные блоки дозирования крови и реагентов дают ошибку, в 2-3 раза превышающую статистическую.

Дозирование крови. Прибор отбирает 10-20 мкл крови в пробоотборник с помощью прецизионного микрошприца, также снабженного шаговым двигателем. Это достаточно простая система, одним из недостатков которой является постепенное возникновение и увеличение погрешности дозирования, связанное с износом деталей дозирующего узла. Преимущество шприцевого дозирования - малый объем пробы. Более долговечно, без изменения объема дозируемой крови, служит так называемый поворотный клапан. Недостаток - потребность в больших объемах крови (50-200 мкл).

Результат работы обоих видов дозирующих устройств - получение первого разведения, в котором, после отбора части для приготовления второго разведения и добавления лизирующего агента, будут посчитаны лейкоциты и измерена концентрация гемоглобина. Во втором разведении подсчитывается концентрация эритроцитов и тромбоцитов.

Датчик измеряемого объема. Для определения количества клеток в заданном объеме крови, через микроотверстие необходимо пропустить точно известный объем разведенной крови. В настоящее время для измерения объема суспензии, в котором подсчитывается число клеток, используется датчик измеряемого объема. Это стеклянная трубка, к которой прикреплены на некотором расстоянии друг от друга оптоэлектронные датчики. Датчик измеряемого объема встраивается в гидравлическую схему анализатора между датчиком счета клеток и насосом, обеспечивающим прохождение суспензии через микроотверстие. При подсчете клеток крови суспензия начинает заполнять магистраль и в какой-то момент времени проходит через первый оптоэлектронный датчик. Это служит сигналом для начала подсчета электрических импульсов, появляющихся при прохождении частиц через микроотверстие. Когда мениск суспензии достигнет второго датчика, подсчет импульсов прекращается. Таким образом, анализатор определяет количество клеток крови в точно заданном объеме, ограниченном диаметром трубки и расстоянием между оптоэлектронными датчиками.

Кондуктометрический (импедансометрический) метод счета клеток. Работа кондуктометрических счетчиков состоит в следующем: в стенке пробирки находится отверстие малого диаметра (апертура), и в эту пробирку погружен один электрод. Пробирка, заполненная электролитом, опускается в стакан с таким же электролитом и взвесью частиц (клеточных элементов), которые необходимо посчитать. В стакане находится второй электрод, соединенный с первым измерительным блоком и источником постоянного тока. Ток проходит путь от источника тока через электрод и электролит в стакане, отверстие в пробирке, электролит и электрод в пробирке, и через измерительный блок снова к источнику тока.

По сравнению с используемым электролитом, клетка является частицей, не проводящей электрический ток. Если обеспечить протекание электролита со взвесью клеток из стакана в пробирку, то в момент прохождения клетки крови через апертуру в стенке пробирки она уменьшает площадь сечения отверстия, сопротивление цепи возрастает, и измерительный блок зафиксирует импульс. Другими словами, прибор измеряет различие электропроводности системы в момент, когда в микроотверстии находится только электролит или электролит с частицей (клеткой крови). Амплитуда получаемого импульса сложным образом зависит от размеров, формы и объема клетки и ее ориентации внутри апертуры. Анализ амплитудного распределения импульсов позволяет классифицировать клетки по объему. Однако имеется ряд условий, которые должны быть выполнены при реализации кондуктометрического метода. С одной стороны, диаметр апертуры выбирается во много раз большим, чем размер клеток. Так, для подсчета эритроцитов оптимальный диаметр во многих приборах составляет 60-80 мкм, а для лейкоцитов - 100 мкм. Иначе возникают большие погрешности измерения, в частности, из-за увеличения чувствительности к форме и ориентации клеток и из-за вариации диаметра апертуры за счет отложения белка и других "загрязнителей" в процессе работы анализатора.

С другой стороны, для получения точных результатов необходимо, чтобы клетки проходили через апертуру по одной. Наличие в отверстии более чем одной клетки приведет к неправильной классификации клеток по объему и значительной погрешности подсчета. Если в один момент в канале находятся две клетки, прибор регистрирует только один импульс, и это приводит к ошибке подсчета клеток. Во избежание подобных ошибок нужно развести пробу крови до такой концентрации клеток, при которой в канале датчика всегда будет не больше одной клетки. Естественно, чем больше концентрация исследуемых клеток в крови, тем сильнее должно быть разбавление. Поэтому наибольшему разбавлению должна подвергаться проба при подсчете эритроцитов. Так, в ряде приборов при подсчете эритроцитов применяется разбавление в 62 500 раз. Тем не менее, некоторое количество случайных совпадений клеток при анализе все равно происходит и это автоматически учитывается в виде поправки.

Эти статистические вариации связаны с вероятностной природой распределения клеток по всему объему суспензии. Она носит случайный характер и приводит к тому, что при нескольких последовательных подсчетах одной и той же взвеси может быть определено разное число клеток. Ошибка называется статистической, поскольку с увеличением числа счетов ее значение уменьшается. По сравнению с камерой Горяева, статистическая ошибка при использовании принципа Культера становится меньше почти в 10 раз. Чем большее число клеток подсчитывает прибор за один цикл, тем меньшей становится статистическая ошибка. Дальнейшее ее уменьшение достигается усреднением результатов серии счетов одной пробы. Поскольку в обычной цилиндрической апертуре наблюдается турбулентное движение (кувыркание) клеток, то эритроцитометрическая кривая имеет асимметрию. Происходит ложное завышение количества эритроцитов с большим объемом, т. к. дискообразный эритроцит, располагающийся поперек потока, имитирует увеличение объема. Для снижения погрешности, вызванной этим явлением, используют удлиненные апертуры, или ламинаризаторы - апертуры с гидродинамической фокусировкой потока, обеспечивающие такое движение эритроцитов, при котором плоскость диска совпадает с направлением потока. Еще одним источником погрешностей в кондуктометрических приборах является циркуляция клеток, прошедших через апертуру, вблизи ее выхода. Эти, уже проанализированные, клетки перекрывают выход, вызывают увеличение сопротивления и могут быть сосчитаны повторно. В современных приборах приняты меры для отвода от апертуры прошедших через нее клеток или для электронного подавления вызванных ими помех. Электронное выявление таких помех основывается на том факте, что скорость движения этих клеток невелика и вызванный ими импульс имеет большую длительность (более 30 микросекунд) в сравнении с полезным сигналом (8 микросекунд).

Для обеспечения точной и стабильной работы прибора очень важен выбор материалов для изготовления апертуры. В современных анализаторах используются особые материалы, обеспечивающие низкую сорбцию белковых молекул и других "загрязнителей" и низкую адгезию тромбоцитов на своей поверхности. Тем не менее, после проведения каждого анализа апертура автоматически промывается. Для слежения за степенью загрязнения апертуры применяют автоматический контроль времени прохода известного объема суспензии через апертуру во время измерения и/или контроль сопротивления апертуры постоянному току (в период отсутствия импульсов).

Автоматический подсчет тромбоцитов проводится в одном канале с эритроцитами. В связи с этим важным является дифференцирование макротромбоцитов от микроэритроцитов и фрагментов эритроцитов. Проблема разделения эритроцитов и тромбоцитов в современных анализаторах решается достаточно просто: тромбоциты (небольшие по размеру частицы) при прохождении измерительного канала генерируют электрические импульсы низкой амплитуды, а сравнительно большие клетки – эритроциты – импульсы высокой амплитуды. Обычно все импульсы, соответствующие объемам частиц от 1,8 до 30,0 фл, классифицируются как вызванные тромбоцитами.

Устройство, которое разделяет импульсы по величине амплитуды, называется **дискриминатор**. В современных анализаторах применяются многоканальные дискриминаторы, позволяющие получить детальную информацию о размерах клеток в виде гистограмм, поскольку каждый канал соответствует определенному объему клеток. Выделив на гистограмме зону объемов клеток, соответствующих эритроцитам, и просуммировав данные, полученные по всем каналам, прибор определяет общее количество прошедших через датчик эритроцитов. Поскольку размеры лейкоцитов близки к размерам эритроцитов, их не удастся разделить вышеописанным методом. Лейкоциты неизбежно вносят вклад в подсчет эритроцитов. Но, за исключением явных лейкоцитозов, этот вклад будет ничтожно мал, т. к. в норме концентрация эритроцитов в крови на 3 порядка превышает концентрацию лейкоцитов. А для определения концентрации лейкоцитов очевидна необходимость разрушения эритроцитов.

Для подсчета лейкоцитов, концентрация которых в крови в норме примерно в 500-1000 раз меньше, чем эритроцитов, пробу достаточно разбавить в 250 раз, а эритроциты лизировать специальным раствором. Избирательный лизис основан на том, что эритроциты менее стойки к воздействию ряда веществ, чем другие клетки, однако время этого воздействия не должно быть слишком большим, поскольку может наступить изменение размеров и даже разрушение некоторых лейкоцитов. Обычно для лизиса эритроцитов необходимо 15-60 с, после чего производится подсчет лейкоцитов. Полученный лизат также используется для определения концентрации гемоглобина, для чего в составе прибора есть специальный фотометр.

Так как кондуктометрические счетчики обладают возможностями не только подсчитывать клетки, но также измерять их объем, то легко получить целый ряд расчетных производных показателей крови. Зная концентрацию гемоглобина, средний объем эритроцита и содержание этих клеток в крови, легко вычислить гематокрит (Hct), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), коэффициент вариации распределения эритроцитов по объему (RDW). Поскольку автоматические счетчики определяют размер эритроцитов после их разведения в изотоническом растворе, то показатели красной крови, вычисленные из данных, определенных при помощи счетчика, более точны, чем показатели, полученные классическим путем. Показатель анизоцитоза (RDW) характеризует неоднородность размеров эритроцитов значительно точнее, чем это можно получить при визуальной оценке мазка крови, измерении среднего диаметра эритроцитов и построении кривой Прайс – Джонса. Оценка степени анизоцитоза под микроскопом сопровождается целым рядом ошибок. При высыхании эритроцитов их диаметр уменьшается на 10-20%, в толстых мазках он меньше, чем в тонких. В отличие от ручных

методов оценки анизоцитоза, кондуктометрический обладает более высокой точностью и воспроизводимостью результатов.

Кондуктометрические приборы позволяют определить ряд морфометрических параметров тромбоцитов, которые приобретают существенное значение в диагностике и практически не могут быть получены при ручных методах анализа. Так, определенную диагностическую информацию дает гистограмма распределения тромбоцитов по объему. В норме эта тромбоцитометрическая кривая характеризуется унимодальностью, однако при выявлении ненормального распределения тромбоцитов следует анализировать окрашенный мазок крови. Приборы разных производителей имеют свои системы оценки качества работы, счета клеток и обеспечения надежности измерения: конструкцию из нескольких электродов для сравнения величины счета в апертурных камерах или математические модели сравнения нескольких отрезков счета. Если несколько величин счета совпадают, анализ признается валидным, если результаты различаются более некой допустимой величины, прибор сигнализирует о наличии помех, закупоривании апертур и предлагает произвести повторное измерение.

Современные гематологические анализаторы классифицируются по номенклатуре определяемых показателей клеток крови.

Восьми-параметровые гематологические анализаторы определяют следующие параметры: концентрации эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (Plt), гемоглобина (Hb), а также следующие параметры эритроцитов: средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC), гематокрит (Hct). Такие гематологические анализаторы в настоящее время практически не производятся.

Гематологические анализаторы класса 3-диф. Гематологические анализаторы класса 3-диф, в зависимости от выпускаемой модели, позволяют определять от 16 до 22 показателей клеток крови. Анализаторы этого класса, помимо тех параметров, которые определяют восьми-параметровые анализаторы определяют три субпопуляции лейкоцитов: концентрации лимфоцитов, гранулоцитов и, так называемых, средних лейкоцитов, а также их процентное содержание. Важной диагностической информацией, которую позволяет получить гематологические анализаторы этого класса, являются функции распределения по объему эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов - гистограммы. Существуют также 5-диф анализаторы, которые определяют все пять субпопуляций лейкоцитов, а также 6-диф, определяющие число палочкоядерных нейтрофилов.

Основными составляющими комплектов реагентов для гематологических анализаторов являются: изотонический разбавитель (дилуэнт), лизирующий раствор, промывающий раствор и очищающий раствор. В зависимости от конкретной конструкции анализатора в базовый комплект может входить лишь часть указанных реагентов.

Изотонический разбавитель – это буферный раствор с фиксированными параметрами pH, электропроводности и осмолярности. Стабилизирующие добавки в изотоническом разбавителе должны обеспечивать сохранность форменных элементов крови в течение достаточно длительного времени в первом разведении крови. Присутствие в растворе антикоагулянта должно эффективно предотвращать образование фибриновых сгустков и агрегацию тромбоцитов. В случае гематологических анализаторов, проводящих дифференциацию лейкоцитов на три популяции, изотонический разбавитель содержит специальные добавки, модифицирующие мембраны

лейкоцитов. В этом случае изотонический разбавитель должен применяться в согласованной паре с соответствующим лизирующим раствором. Следует иметь в виду, что для всех гематологических анализаторов с дифференциацией лейкоцитов на три популяции штатным режимом является работа с цельной кровью. В варианте работы с предилуцией время стояния пробы крови в первом разведении по инструкциям фирм изготовителей не должна превышать 30-60 мин. Исходя из требований практики отечественных лабораторий, специально разработан уникальный изотонический разбавитель, в котором дифференциация лейкоцитов сохраняется вплоть до 3 ч стояния проб крови в первом разведении.

Другим важнейшим реагентом является **лизирующий раствор** (гемолитик), который при добавлении в разведение крови приводит к лизису эритроцитов и в то же время сохраняет лейкоциты. Необходимо, чтобы гемолиз эритроцитов был качественный, поскольку в гемолизате подсчитываются лейкоциты, которых первоначально примерно в 1000 раз меньше, чем эритроцитов. Для обеспечения этих свойств лизирующий раствор, как правило, содержит сложную композицию ионных поверхностно-активных соединений. В анализаторах с дифференциацией лейкоцитов на три популяции лейкоциты под действием лизирующего раствора изменяют свои размеры так, что выделяются фракции лимфоцитов (первый пик лейкоцитарной гистограммы, 35-90 мкм³), гранулоциты (крайний правый пик лейкоцитарной гистограммы, 120-400 мкм³). В средней части гистограммы (90-120 мкм³) в области так называемых "средних" клеток расположены моноциты, базофилы и эозинофилы. Таким образом гематологический анализатор по анализу размера клеток может определять процентную и абсолютную концентрацию лимфоцитов, гранулоцитов и "средних" клеток (суммарно моноциты, базофилы и эозинофилы). Наряду с факторами пробоподготовки свойства реагентной системы оказывают существенное влияние на качество дифференциации лейкоцитов.

Промывающие растворы непосредственно не участвуют в процессе измерения, однако их свойства существенно влияют на стабильность аналитических характеристик анализаторов. Промывающие растворы бывают, в основном, трех типов. Первый тип - растворы для мягкой промывки магистралей анализатора между пробами, и они не несут в себе особых моющих свойств. Такие растворы имеют в своем составе поверхностно-активные вещества (детергенты). К сожалению, детергентные промывающие растворы практически не отмывают белки. Поэтому для очистки от белковых осадков применяют растворы на основе гипохлорита натрия – второй тип промывающих растворов. Эти растворы являются очень сильными депротеинизаторами. Однако, раствор гипохлорита натрия – это очень едкое вещество, и долгого контакта с ним не выдерживают детали из пластика (они трескаются), металла (они подвергаются коррозии). Поэтому злоупотреблять такими растворами нельзя. Данные растворы в основном применяются в экстренных случаях, когда необходимо быстро очистить счетную апертуру, а также для сервисных работ. Современное решение проблемы качественной промывки прибора – применение ферментативных промывающих растворов. Благодаря наличию ферментов, такие растворы эффективно удаляют адсорбированные на стенках гидравлической системы белки и другие вещества. При этом они совершенно нейтральны и не оказывают вредного действия на детали прибора. Трудность создания таких промывающих растворов заключается в известном свойстве ферментов быстро терять активность. Вследствие

этого, в мире имеется сравнительно немного фирм производителей ферментативных промывающих растворов.

Калибровка и контроль качества. Качество результатов исследования крови на гематологических анализаторах определяется качеством используемых реагентов, точностью дозирования цельной или разведенной крови, точностью дозирования изотонического раствора при разведении крови, точностью определения объема суспензии клеток, пропущенной через апертуру, точностью подсчета клеток, точностью определения размеров клеток, корректностью математических методов обработки первичных результатов измерения.

Для настройки приборов производители применяют специальные калибровочные микросферы, которые представляют собой стандартные частицы латекса, а также фиксированные эритроциты. Обычно стандарт, выпущенный одной фирмой, не совсем подходит для калибровки приборов других фирм. Калибровка гематологических анализаторов составляет до сих пор не решенную до конца проблему. Если, например, для калибровки ручных методов определения гемоглобина существуют стандарты гемиглобинцианида, то признанных стандартов для калибровки приборов, считающих клетки, не существует. Те взвеси частиц и контрольная кровь, которую предлагают фирмы-производители для контроля своих приборов, калибраторами не являются и предназначены для проведения процедур контроля правильности положения дискриминаторов и счета импульсов. Все применяемые для калибровки и контроля работы приборов материалы имеют доверительные интервалы, в которые необходимо уложиться. Если при калибровке гематологического анализатора показатели не укладываются в допустимые границы паспортных значений, необходимо исключить преаналитические ошибки: недостаточное перемешивание, нарушение режима хранения. При замораживании эритроциты разрушаются и наблюдается сильное занижение их количества. Это бывает при хранении крови в холодильниках старых моделей, встречающихся во многих лабораториях, рядом с морозильной камерой. Здесь температура может опускаться на несколько градусов ниже нуля, и этого достаточно для замораживания и последующего разрушения эритроцитов.

Необходимо также провести ряд мероприятий по обслуживанию прибора, промывке и очистке апертур, затем вновь выполнить калибровку. Клетки (частицы) контрольной крови должны удовлетворять следующим требованиям: отсутствие электропроводности, сопоставимость по размерам с контролируемыми клетками, сходная плотность, стабильность размеров во времени, химическая инертность.

Выпускаемая сегодня контрольная кровь представляет собой химеру, содержащую стабилизированные эритроциты, частицы латекса вместо лейкоцитов, тромбоциты животных и пр. Поэтому стабилизированная кровь не является идеальным контрольным материалом, т. к. у содержащихся в ней клеток изменены размеры, форма поверхности, реологические свойства и специфическая электропроводность. Следует заметить, что коммерческая контрольная кровь позволяет исследовать от 8-18 и более параметров. Для контроля приборов с дифференциацией лейкоцитов на 3 части используется кровь на 16-18 параметров. Однако необходимо понимать, что калиброванные латексные частицы, имитирующие лейкоциты, не реагируют на действие лизирующего раствора и при анализе не отражают правильность работы всей системы, а лишь правильность установки

дискриминаторов. По сути, особого смысла в приобретении такой крови нет, достаточно использовать контрольную кровь на 8-10 параметров.

Контрольная кровь применяется для проверки правильности и воспроизводимости счета клеток, проверки правильности разведения, калибровки прибора. Ежедневный контроль гематологических исследований включает исследование контрольной крови на анализаторе с каждой серией значений – в области нормы и в области низких и высоких значений. Все правила построения контрольных карт Леви - Дженингса и оценка результатов по правилам Вестгарда применимы для работы с контрольной кровью, исследуемой на гематологических анализаторах. Поскольку коммерческая контрольная кровь до вскрытия флакона стабильна 4-6 месяцев, а после вскрытия - 20-30 дней, возможно и необходимо проводить ее анализ через каждые 20 проб пациентов и, конечно же, в каждой серии проб. Это позволяет выявить отклонения в результатах исследований еще до того, как они станут клинически значимыми, а также получить необходимое количество результатов для более быстрого накопления статистики и построения карт и для оперативной оценки воспроизводимости работы прибора. Многие современные гематологические анализаторы имеют встроенную программу оценки качества исследований, включающую построение контрольных карт.

Характеристика основных параметров гемограммы, полученной на автоматическом гематологическом анализаторе.

WBC (white blood cells) – абсолютное содержание лейкоцитов.

RBC (red blood cells) – абсолютное содержание эритроцитов.

HGB (Hb, hemoglobin) – концентрация гемоглобина в цельной крови.

HCT (hematocrit) – гематокрит, часть (%) от общего объема крови, приходящаяся на форменные элементы крови. Кровь на 40-45 % состоит из форменных элементов (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) и на 60-65 % из плазмы. Гематокрит это соотношение объема форменных элементов к плазме крови.

PLT (platelets) – абсолютное содержание тромбоцитов.

MCV – средний объем эритроцита (норма 80-95 фл).

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (норма 27-31 пг), пропорциональное отношению «гемоглобин/количество эритроцитов».

Цветовой показатель крови в старых анализах. ЦП=MCH*0.03

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (норма 300-380 г/л), отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином. Снижение MCHC наблюдается при заболеваниях с нарушением синтеза гемоглобина. Тем не менее, это наиболее стабильный гематологический показатель. Любая неточность, связанная с определением гемоглобина, гематокрита, MCV, приводит к увеличению MCHC, поэтому этот параметр используется как индикатор ошибки прибора или ошибки при подготовке пробы к исследованию.

RDW (Red cell Distribution Width) – «ширина распределения эритроцитов» так называемый «анизоцитоз эритроцитов» – показатель гетерогенности эритроцитов, рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов.

RDW-SD – относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение.

RDW-CV – относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации.

MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцитов (норма 7-10 фл).

PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму, показатель гетерогенности тромбоцитов.

PCT (platelet crit) – тромбокрит, доля (%) объёма цельной крови, занимаемая тромбоцитами.

P-LCR – коэффициент больших тромбоцитов.

LYM% (LY%) (lymphocyte) – относительное (%) содержание (норма 25-40%) лимфоцитов.

LYM# (LY#) (lymphocyte) – абсолютное содержание (норма $1,2-3,0 \times 10^9/\text{л}$) лимфоцитов.

MXD% – относительное (%) содержание смеси (норма 5-10%) моноцитов, базофилов и эозинофилов.

MXD# – абсолютное содержание смеси (норма $0,2-0,8 \times 10^9/\text{л}$) моноцитов, базофилов и эозинофилов.

NEUT% (NE%) (neutrophils) – относительное (%) содержание нейтрофилов.

NEUT# (NE#) (neutrophils) – абсолютное содержание нейтрофилов.

MON% (MO%) (monocyte) – относительное (%) содержание моноцитов.

MON# (MO#) (monocyte) – абсолютное содержание моноцитов.

EO% – относительное (%) содержание эозинофилов.

EO# – абсолютное содержание эозинофилов.

BA% – относительное (%) содержание базофилов.

BA# – абсолютное содержание базофилов.

IMM% – относительное (%) содержание незрелых гранулоцитов.

IMM# – абсолютное содержание незрелых гранулоцитов.

ATL% – относительное (%) содержание атипичных лимфоцитов.

ATL# – абсолютное содержание атипичных лимфоцитов.

GR% – относительное (%) содержание (норма 47-72%) гранулоцитов.

GR# – абсолютное содержание (норма $1,2-6,8 \times 10^9/\text{л}$) гранулоцитов.

ESR (СОЭ) – неспецифический индикатор патологического состояния организма.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Методы определения концентрации гемоглобина в цельной крови, их характеристика, преимущества и недостатки. Диагностическая значимость показателя. Нормальные значения.
2. Метод подсчета форменных элементов крови в камере Горяева: пробоподготовка, техника просмотра препарата, расчетные формулы. Диагностическая значимость показателя. Нормальные значения.
3. Определение цветового показателя, формула расчета. Подсчет количества тромбоцитов в гематологических мазках. Измерение скорости оседания эритроцитов. Диагностическая значимость, нормальные значения.
4. Общий анализ крови с использованием гематологического анализатора. Характеристика основных параметров.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задачи, характеристику костномозгового кроветворения.
2. Записать патологические формы лейкоцитов и эритроцитов.
3. Произвести подсчет клеток периферической крови в норме и при патологии.

Тема занятия 6: Диагностика патологии белого ростка системы крови.

Цель занятия: Знакомство с видами новообразований кроветворной системы, агранулоцитозами, их характерные особенности.

Перечень знаний и практических навыков:

- Определения, причины, механизмы возникновения, классификации и клинко-лабораторные проявления основных гематологических синдромов и заболеваний белого ростка системы крови.
- Уметь интерпретировать результаты миелограмм и гемограмм в норме и при различных заболеваниях системы кроветворения.
- Используя бланки учебных анализов, проводить анализ изменений клеточного состава белой крови.

Изменение количества лейкоцитов как сопутствующие реакции. Лейкоцитоз - увеличение количества зрелых клеток от 9 до 40×10^9 в литре крови. От него следует отличать лейкомоидную реакцию (увеличение количества зрелых клеток более 40×10^9 с появлением незрелых лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов). Этиология – чаще всего инфекционная. Патогенез: бактерии и/или их токсины увеличивают продукцию фагоцитами лейкопоэтинов, которые стимулируют деление полустволовых унипотентных клеток и созревание промежуточных форм (гранулярного и моноцитарного рядов).

Виды лейкоцитозов: нейтрофильный (симптом гнойного воспаления), эозинофильный (симптом аллергических реакций), базофильный (симптом системных заболеваний крови), лимфоцитоз (симптом системных заболеваний крови), моноцитоз (симптом острых вирусных заболеваний).

Лейкопении - уменьшение количества зрелых клеток менее 4×10^9 в литре крови. Диагностическая ценность лейкопении низка, т. к. она отражает лишь тяжесть процесса. Этиопатогенез: токсическое действие цитостатиков приводит к угнетению деления стволовых и полустволовых клеток костного мозга. Поэтому токсический агранулоцитоз часто сочетается с анемией и тромбоцитопенией. Иммунный агранулоцитоз возникает в результате образования аутоантител к лейкоцитам при длительном лечении некоторыми медикаментами. Важным дифференциально-диагностическим признаком является то, что при иммунном агранулоцитозе отмечается избирательное уменьшение количества лейко- и лимфоцитов, а при токсическом регистрируется угнетение всех ростков крови

Изменение количества лейкоцитов как заболевание. Гемобластозы – опухоли кроветворной ткани с обязательным поражением костного мозга. Гемобластозы подразделяют на системные заболевания – **лейкозы**, и регионарные – **лимфомы**. При лейкозах КМ поражается первично, а при лимфомах – вторично (метастазирование).

Каждый из видов гемобластозов представляет собой группу клеток, возникших из одной измененной клетки. Рост опухолевого клона становится неуправляемым. Гемобластозы очень рано метастазируют, образуют очаги опухоли в других органах. Вторая отличительная особенность гемобластозов - угнетение нормального кровообразования и того ростка костного мозга, из которого исходит опухоль. Если опухоль развивается из лейкоцитарного ростка костного мозга, возникают лейкозы, из эритроцитарного ростка – эритремия, из плазматических клеток – миеломная болезнь. **Лейкозы** бывают трех видов – острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и хронический лимфатический лейкоз. Общим признаком для них является значительное увеличение в крови лейкоцитов и изменение лейкоцитарной формулы.

При остром лейкозе в крови и костном мозге находят самые молодые, функционально совершенно неполноценные формы лейкоцитов. Острый лейкоз характеризуется острым началом и быстрой прогрессией заболевания. Наиболее частые формы острых лейкозов - острый лимфобластный лейкоз и острый миелобластный лейкоз.

Хронические лейкозы обычно характеризуются постепенным началом, медленной прогрессией, даже без лечения продолжительность жизни составляет 10 – 15 лет. При хроническом миелоидном лейкозе много молодых форм, но есть и более зрелые лейкоциты. У больных хроническим лимфатическим лейкозом 90 и более % лейкоцитов составляют незрелые лимфоциты. Когда опухоль достаточно развита, можно наблюдать признаки, общие для всех лейкозов – малокровие вследствие угнетения образования эритроцитов и гемоглобина; кровоизлияния и кровотечения из-за уменьшения числа тромбоцитов; склонность к развитию инфекционных осложнений из-за отсутствия зрелых лейкоцитов. Практически при всех лейкозах увеличиваются лимфатические узлы, особенно при хроническом лимфатическом лейкозе.

Лимфомы бывают ходжкинские и неходжкинские. Все неходжкинские лимфомы разделяются на три: медленно, умеренно и быстро прогрессирующие лимфомы. Типы неходжкинских лимфом: В-клеточные лимфомы; Т-клеточные лимфомы.

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) – это злокачественная лимфома, которая характеризуется наличием клеток Рида-Березовского-Штернберга в пораженной ткани, хроническим, рецидивирующим (реже острым) течением с преимущественным развитием опухолевой ткани в лимфатических узлах. *Клетки Рида-Березовского-Штернберга* представляют собой двух- или многоядерные гигантские клетки обнаруживаемые при микроскопическом исследовании поражённых лимфатических узлов. Различают два варианта болезни Ходжкина - изолированный (локальный) и генерализованный. При изолированной форме чаще всего поражаются лимфатические узлы шеи, средостения, забрюшинной клетчатки, реже паховые. При генерализованном процессе, как правило, поражается селезенка. Больные умирают от интоксикации, малокровия, присоединения вторичных инфекций. Несмотря на интенсивные исследования и накопление многочисленных иммунологических данных, диагностика лимфомы Ходжкина по-прежнему базируется на гистологическом исследовании – нахождение классических клеток Рида-Березовского-Штернберга в пораженной ткани является необходимым условием постановки диагноза.

Эритремия – хроническая доброкачественно текущая опухоль из эритроцитарного ростка костного мозга. Значительно повышается количество эритроцитов и гемоглобина. Заболевание проявляется головными болями, головокружением, повышением артериального давления. Характерны кожный зуд и жгучие приступообразные боли в кончиках пальцев. Отмечается склонность к тромбозам сосудов с развитием инфарктов, инсультов. Окраска кожи типичная, особенно на лице – красно-синеватая.

Парапротеинемические гемобластозы – группа опухолевых заболеваний системы крови, основной признак которых – секреция моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов) и их фрагментов. Моноклональные иммуноглобулины у разных больных могут относиться к различным классам и достигать в сыворотке крови значительных концентраций. Источник опухолевого роста при парапротеинемии - В-лимфоциты. В зависимости от морфологической характеристики опухолевого субстрата и секретируемых иммуноглобулинов выделяют такие формы парапротеинемических

гемобластозов, как множественная миелома, острый плазмобластный лейкоз, солитарные плазмоцитомы (костные и внекостные), макроглобулинемия Вальденстрема (болезнь Вальденстрема), болезни тяжелых цепей, Ig-секретирующие лимфомы. Клиническая картина характеризуется наличием опухоли, продуцирующей парапротеин, а также вторичным гуморальным иммунодефицитом, развивающимся у всех больных по мере нарастания массы опухоли. В зависимости от течения парапротеинемии выделяют развернутую (хроническую) и терминальную (острую) стадии.

Агранулоцитоз – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся лейкопенией и значительным уменьшением, иногда вплоть до полного исчезновения, гранулоцитов из периферической крови. Агранулоцитоз представляет собой синдром какого-то общего заболевания. У детей встречается сравнительно редко, чаще как симптом гипопластической анемии. Чаще встречаются миелотоксическая и иммунная формы. Агранулоцитоз может быть обусловлен рядом факторов: инфекционными болезнями; некоторыми медикаментами, а также химиопрепаратами с выраженным миелотоксическим действием; лучевым воздействием. Возможно усиленное разрушение гранулоцитов в периферической крови вследствие повышенной индивидуальной чувствительности к тому или иному фактору (иммуноаллергические и аутоиммунные агранулоцитозы). Агранулоцитоз может развиваться под действием не только антител к гранулоцитам, но и циркулирующих иммунных комплексов. Для клинической картины характерны общая слабость, гингивит, стоматит, язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек рта, глотки, желудочно-кишечного тракта, высокая температура тела, иногда умеренное увеличение печени, селезенки и регионарных лимфоузлов. В периферической крови: лейкопения ($(1-2) \times 10^9/\text{л}$ и ниже, относительный лимфоцитоз, гранулоцитопения (от 20 % до 0 гранулоцитов, с грубой токсической зернистостью), умеренная анемия, анизоцитоз, полихромазия. В тяжелых случаях – тромбоцитопения, сопровождающаяся геморрагическим синдромом. Картина костного мозга непостоянна – от незначительного функционального угнетения гранулоцитопоэза до выраженной гипоплазии гранулоцитарного ростка. Система красной крови и мегакариоцитарный аппарат поражаются редко.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Изменение количества лейкоцитов как сопутствующие реакции (лейкоцитоз, лейкопения).
2. Общая характеристика гемобластозов. Классификация, характерные особенности.
3. Лейкозы. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика.
4. Лимфомы. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика.
5. Эритремии. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика.
6. Парапротеинемии. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика.
7. Агранулоцитоз. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, способов подсчета лейкоцитов крови.
2. Записать основные характеристики и зарисовать принципиальную схему сетки камеры Горяева.
3. Записать классификацию гемобластозов.

Тема занятия 7: Диагностика патологии красного ростка системы крови.

Цель занятия: Знакомство с патологией красного ростка кроветворения, нарушениями метаболизма железа.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать определения, причины, механизмы возникновения, классификации и клинико-лабораторные проявления основных гематологических синдромов и заболеваний красного ростка системы крови.
- Уметь интерпретировать результаты гемограмм в норме и при различных заболеваниях системы кроветворения.
- Используя бланки учебных анализов, проводить анализ изменений клеточного состава красной крови.

Характеристики эритроцитов в гемоцитогамме. Эритроциты – безядерные клетки, в цитоплазме содержат железосодержащий пигмент (гем) связанный белком (глобин) – гемоглобин, который связывает кислород или углекислый газ. Основная функция эритроцитов – обеспечение газообмена: доставка к тканям кислорода и удаление углекислого газа. Кроме того эритроциты могут адсорбировать на своей поверхности самые различные вещества (аминокислоты, антигены, антитела, лекарственные вещества, токсины и т.д.) и транспортировать по всему организму; благодаря амфотерным свойствам гемоглобина эритроциты участвуют в поддержании pH крови.

Эритроциты имеют форму двояковогнутого диска (дискоциты). У здорового человека в крови может встречаться до 10 штук на 1000 клеток (‰) атипичные формы эритроцитов:

1. Эхиноцит ("волосатая клетка") – клетка с тонкими короткими выростами.
2. Акантоцит – клетка с грубыми толстыми шипиками на поверхности.
3. Мишеневидный эритроцит (кодоциты) – клетки с бледной тонкой периферией и центральным утолщением, содержащем скопление гемоглобина.
4. Планоцит – клетка с плоскопараллельными поверхностями.
5. Сфероцит – клетка шарообразной формы.

Увеличение атипичных форм эритроцитов больше 10‰ называется пойкилоцитозом и является патологическим признаком. Так, сфероцитоз наблюдается при некоторых формах наследственной анемии; эллиптоциты (эритроциты овальной формы) встречаются при мегалобластной и железодефицитной анемии, талассемиях и других заболеваниях; акантоциты и эхиноциты встречаются при поражениях печени, наследственных дефектах пируваткиназы и др.; мишеневидные эритроциты встречаются при талассемиях и других гемоглобинопатиях, интоксикации свинцом и др.; серповидные эритроциты – признак серповидноклеточной анемии.

При изменении кислотно-щелочного баланса крови в сторону закисления происходит склеивание эритроцитов в виде монетных столбиков, либо их агрегация.

У здорового человека около 75% эритроцитов имеют диаметр 7 – 8 мкм (нормоциты), по 12% меньше 7 мкм (микроциты) и больше 8 мкм (макроциты). Нарушение данного соотношения по диаметру эритроцитов называется анизоцитозом и может быть по типу микроцитоза или макроцитоза. Анизоцитоз наблюдается при анемиях.

По степени зрелости среди эритроцитов различают зрелые эритроциты и ретикулоциты. Ретикулоциты – только что вышедшие из красного костного мозга эритроциты; в цитоплазме имеют остатки органоидов, выявляющиеся при окраске

специальными красителями в виде зерен и нитей, обуславливающие сетчатый рисунок – отсюда и название: ретикулоцит = "сетчатая клетка". Ретикулоциты в течение 1 суток после выхода из красного костного мозга созревают, теряют остатки органоидов и превращаются в зрелые эритроциты. Количество ретикулоцитов в норме 1 – 5%. Увеличение показателя свидетельствует об усилении эритропоэза.

Эритроциты образуются в красном костном мозге под влиянием особого гормона почек эритропоэтина, функционируют в кровеносных сосудах, в среднем живут около 120 суток, стареющие и поврежденные эритроциты разрушаются в селезенке. Железо гемоглобина погибших эритроцитов доставляется моноцитами в красный костный мозг и повторно используется в новых эритроцитах.

Эритроцитоз – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов (выше $5,0 \times 10^{12}/л$ у женщин, более $5,5 \times 10^{12}/л$ у мужчин) и гемоглобина (выше 164 г/л у женщин и 172 г/л у мужчин) в единице объема крови, повышением гематокрита (соответственно выше 47 и 48%) .

Гематокрит (Ht) – доля (выраженная в процентах) общего объема крови, которую составляют эритроциты.

Различают эритроцитозы абсолютные (истинные) и относительные (ложные).

Абсолютные эритроцитозы возникают в результате усиления эритропоэза и сопровождаются увеличением массы циркулирующих эритроцитов. Они бывают первичными и вторичными.

Первичные эритроцитозы представляют собой самостоятельные нозологические формы – болезни. К ним относятся:

1) эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) – злокачественное заболевание, рассматриваемое в группе гемобластозов; при этом заболевании усиленная пролиферация клеток эритрона не связана с повышением концентрации эритропоэтина, а является результатом «внутреннего» дефекта, позволяющего пролиферирующим клеткам ускользать от нормальных регулирующих воздействий или избегать апоптоза;

2) «семейные» (наследуемые) эритроцитозы, проявляющиеся неопухоловой активацией пролиферации эритроидных клеток костного мозга.

Вторичные эритроцитозы являются симптомом того или иного заболевания. Чаще всего они развиваются при гипоксии и усилении процесса выработки эритропоэтинов (заболевания органов дыхания, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, врожденные пороки сердца, рак паренхимы почки и др.). При этом имеют место умеренная полицитемическая гиперволемиа, повышение гематокрита, вязкости крови, артериального давления, может развиваться гипертрофия миокарда, нарушение ритма и сократительной функции сердца, кожный зуд, тромбгеморрагический синдром. Кроме эритроцитоза в периферической крови отмечается ретикулоцитоз.

Относительные эритроцитозы (ложные) развиваются вследствие уменьшения объема плазмы и сгущения крови без усиления эритропоэза. Причины относительного эритроцитоза: обезвоживание организма при усиленном потоотделении, ожогах, профузных поносах, рвоте и пр.

При ложных эритроцитозах ухудшаются реологические свойства крови, нарушается микроциркуляция, что способствует развитию стаза и тромбоза. Все перечисленные эритроцитозы являются патологическими.

К физиологическим эритроцитозам относятся эритроцитоз у жителей высокогорий, у новорожденных.

Эритропении - уменьшение числа эритроцитов в единице объема крови (менее $4,0 \times 10^{12}/л$ у мужчины и $3,7 \times 10^{12}/л$ у женщин).

Сниженное количество эритроцитов возможно при всех вариантах анемий, после перенесенной кровопотери, в период беременности (наиболее выражено на поздних сроках), на фоне наличия хронического очага воспаления в организме, при избытке жидкости в организме – гипергидратация.

Анемия – группа клинко-гематологических синдромов, общим признаком которых является снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объема эритроцитов).

Общие лабораторные признаки анемии: содержание гемоглобина меньше 100 г/л; количество эритроцитов меньше $4 \times 10^{12}/л$.

При снижении содержания гемоглобина в крови до 70 – 80 г/л обнаруживаются начальные дистрофические явления в сердечной мышце. Если его уровень падает до 50 г/л, дистрофические явления 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.

Компенсаторные процессы в организме:

1. Возрастает интенсивность кровообращения – увеличивается ударный и минутный объем сердца; возникает тахикардия, нарастает скорость кровотока.
2. Происходит перераспределение крови – мобилизация из «депо» (печень, селезенка, мышцы), ограничивается кровоснабжение периферических тканей, за счет чего увеличивается кровоснабжение жизненно важных органов.
3. Усиливается утилизация кислорода тканями; возрастает роль анаэробных процессов в тканевом дыхании.
4. Стимулируется эритропоэтическая функция костного мозга.

Классификация анемий

По цветовому показателю (ЦП). В норме ЦП равен 0,85 – 1,05. В зависимости от него различают гипохромную (ЦП < 0,85), нормохромную (ЦП 0,85 – 1,05) и гиперхромную (ЦП > 1,1) анемии

По степени тяжести. Лёгкая – уровень Hb ниже нормы, но выше 90 г/л; средняя – Hb в пределах 90 – 70 г/л.; тяжёлая – уровень Hb менее 70 г/л.

По способности костного мозга к регенерации. Основным признаком такой регенерации является увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови. Норма – 0,5 – 2%.

- Арегенераторная – характерно отсутствие ретикулоцитов.
- Гипорегенераторная (витамин В12-дефицитная анемия, железодефицитная анемия) – характерно количество ретикулоцитов ниже 0,5%.
- Норморегенераторная или регенераторная (постгеморрагическая) – количество ретикулоцитов в норме (0,5 – 2%).
- Гиперрегенераторная (гемолитическая) – количество ретикулоцитов более 2%.

Патогенетическая классификация. Основана на механизмах развития анемий как патологического процесса.

- Дисгемопозитические анемии – анемии, связанные с нарушением функции красного костного мозга.

- Постгеморрагические (связаны с острой или хронической кровопотерей).

- Гемолитические (связаны с повышенным гемолизом).

1. Этиологическая классификация.

- Анемии при хронических воспалениях (при инфекциях; при коллагенозах)

- Мегалобластные анемии (пернициозная анемия; гемолитический брадикардит)

Как правило, страдающие анемией отмечают проявления, обусловленные развитием анемической гипоксии. При лёгких формах это может быть слабость, быстрая утомляемость, общее недомогание, а также снижение концентрации внимания. Люди с более выраженной анемией могут жаловаться на одышку при незначительной или умеренной нагрузке, сердцебиения, головную боль, шум в ушах, могут также встречаться нарушения сна, аппетита, полового влечения. При очень сильной анемии, или при наличии сопутствующей патологии, возможно развитие сердечной недостаточности. Часто встречаемым диагностически важным симптомом умеренной или выраженной анемии является бледность (кожных покровов, видимых слизистых и ногтевых лож). Проявления острых и тяжёлых анемий всегда более выражены, чем хронических и средней тяжести. Чаще всего наблюдается железодефицитная анемия.

Железодефицитная анемия (ЖДА) обусловлена дефицитом железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина, а затем и эритроцитов.

Основные причины железодефицитных анемий:

- 1) хронические кровопотери;
- 2) ахлоргидрия, ахилия, рак, резекция желудка, при которых нарушаются процессы ионизации железа в желудке и, соответственно, всасывание экзогенного железа;
- 3) дуодениты и энтериты, ведущие к нарушению всасывания экзогенного железа в двенадцатиперстной кишке и других отделах тонкой кишки;
- 4) недостаточное поступление железа с пищей;
- 5) беременность и лактация, при которых наблюдается повышенное потребление железа и, нередко, истощение его депо в печени.

Синдромы при ЖДА:

1. Циркуляторно-гипоксический синдром (при достаточной выраженности анемии и кислородного голодания тканей); жалобы на слабость, шум в ушах, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, ноющие боли в области сердца.

2. Поражения эпителиальных тканей (тканевой сидеропенический синдром) гастроэнтерологические расстройства – извращения вкуса, снижения и извращения аппетита, отмечаются затруднение при глотании, неопределённые болевые ощущения в эпигастрии, трофические нарушения кожи и ее дериватов – сглаженность сосочков языка, сухость и шелушение кожных покровов, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос.

3. Гематологический (анемия гипохромного типа и признаки дефицита железа) – сниженный уровень гемоглобина; микроцитоз (увеличение количества эритроцитов малого диаметра) и гипохромия эритроцитов; снижение цветового показателя, среднего содержания гемоглобина в эритроците (весовое и процентное); содержание ретикулоцитов в норме или повышено; изменяются показатели обмена железа: снижается содержание

свободного железа в сыворотке крови и насыщение трансферрина железом, повышается ОЖСС (общая железосвязывающая способность сыворотки).

В организме здорового человека в среднем содержится 3 – 5г железа, 73,9% которого входит в состав гемоглобина, 3,3% – миоглобина и 16,4% находится в запасах в виде ферритина (80%) и гемосидерина. Физиологические потери железа составляют 0,6 – 1,2 мг/сут у мужчин и 1,5 – 2 г/сут у женщин и компенсируются за счет железа, попадающего с пищей. В пище при обычном питании содержится около 14 мг железа или в виде составляющей гема (мясо, рыба), или негемового железа (овощи, фрукты). Стенки кишок содержат фермент гемоксигеназы, который расщепляет гем пищевых продуктов на билирубин, оксид углерода (II) и ионы железа. Органическое железо (Fe^{+2}) хорошо всасывается (до 20 – 30%), а неорганическое – (Fe^{+3}) – не более 5%. Всего за сутки в верхних отделах тонкой кишки абсорбируется 1 – 2 мг железа, или 8 – 15% от того, что содержится в пище. Всасывание железа регулируется клетками кишечника – энтероцитами. Абсорбция железа из просвета кишечника происходит с помощью белка – мукозного апотрансферина, который синтезируется в печени и поступает в энтероциты.

Транспорт от кишечной стенки до предшественников эритроцитов и клеток-депо происходит с помощью белка плазмы – трансферрина, который синтезируется преимущественно в печени. Каждая молекула трансферрина может связать два атома железа. Мерой количества свободного трансферрина в плазме, который способен полностью насыщаться железом, есть общая железосвязывающая способность. Железо, не использованное для синтеза гема в эритроцитах, переносится трансферрином в резервный пул, обеспечиваемый ферритином (растворимая активная резервная фракция железа, сосредоточенная в гепатоцитах печени, в макрофагах костного мозга и селезенке, в эритроцитах и сыворотке крови (в концентрации около 100 нг/мл) и гемосидерином.

Таким образом, патогенез железодефицитных состояний схематично можно отобразить следующим образом:

- 1) дефицит железа → нарушение синтеза гема и гемоглобина → анемия;
- 2) дефицит железа → нарушение синтеза гема → нарушение образования цитохромов → нарушения клеточного дыхания (нарушение утилизации кислорода) → тканевая гипоксия;
- 3) дефицит железа → нарушение синтеза гема → уменьшение активности каталазы → нарушения функции антиоксидантных систем → активация свободнорадикального окисления → повреждения клеток → гемолиз эритроцитов и развитие дистрофических изменений в клетках;
- 4) дефицит железа → нарушение синтеза гема → уменьшения синтеза миоглобина → ухудшение приспособления клеток к гипоксии.

Показатели обмена железа при различных видах анемий

Показатели метаболизма железа	Референтная величина	Железодефицитная анемия	Инфекци-онная, опухолевая анемия	Нарушение синтеза гемма и глобина
Железо сыворотки крови, мкг/дл мужчины женщины	65 – 175 50 – 170	< 50 < 40	< 50 < 40	> 180 > 170
ОЖСС, мкг/дл	250 – 425	> 400	180	200
Коэффициент насыщения, %	15 – 54	< 15	< 15	> 60
Ферритин, мкг/л	20 – 250	< 10 – 12	> 150	160 – 1000

Железодефицитные состояния (гипосидероз, железодефицитная анемия) – одно из наиболее распространенных заболеваний человека.

К современным методам ранней диагностики гипосидероза относят определение концентрации железа в сыворотке, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), трансферрина и ферритина в сыворотке.

Избыточное содержание железа в организме носит название «сидероз» или «гиперсидероз», «гемосидероз». Он может иметь местный и генерализованный характер. Различают экзогенный и эндогенный сидероз.

Экзогенный сидероз нередко наблюдают у шахтёров, участвующих в разработке красных железных руд, у электросварщиков (отложения железа в ткани лёгких). Эндогенный сидероз чаще всего имеет гемоглобиновое происхождение и возникает в результате повышенного разрушения этого пигмента крови в организме.

Особой формой наследственных отложений гемосидерина, возникающего из ферритина в результате нарушения клеточного метаболизма, является гемохроматоз. При этом заболевании особенно большие отложения железа наблюдают в печени, поджелудочной железе, почках, в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, слизистых железах трахеи, в щитовидной железе, эпителии языка и мышцах.

Наиболее известен первичный, или идиопатический, гемохроматоз – наследственное заболевание, для которого характерны нарушение обмена железосодержащих пигментов, повышенное всасывание в кишечнике железа и накопление его в тканях и органах с развитием в них выраженных изменений.

В12 дефицитная анемия обусловлена нарушением синтеза ДНК при недостатке витамина В12 – цианкобаламина, который содержится преимущественно в продуктах животного происхождения (мясо, печень, почки, молоко, яйца, сыр). Недостаток витамина В12 может быть вызван недостаточным его поступлением с пищей, например, у вегетарианцев, или нарушением его усвоения в желудочно-кишечном тракте при заболеваниях желудка, тонкого кишечника, лечении противосудорожными средствами, при приеме оральных контрацептивов. Повышение потребности в витамине В12 наблюдается у беременных и кормящих женщин, раковых больных.

Диагностика В12 дефицитной анемии основана на выявлении анемии и обнаружении в крови гигантских эритроцитов, эритроцитов с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебо) и появлении гиперсегментированных нейтрофилов. В крови может быть снижена концентрация витамина В12.

Фолиеводефицитная анемия обусловлена недостатком витамина В9 –фолиевой кислоты. В организм витамин поступает с такой пищей как печень говяжья и куриная, салат, шпинат, спаржа, томаты, дрожжи, молоко, мясо. Недостаток фолиевой кислоты возможен при вскармливании детей козьим молоком, при длительной термической обработке пищи, у вегетарианцев, при недостаточном или несбалансированном питании, при повышенной потребности у беременных женщин, кормящих матерей, недоношенных детей, подростков, раковых больных. К фолиеводефицитной анемии приводит наличие хронической почечной недостаточности, заболеваний печени, алкоголизм, прием оральных контрацептивов и недостаток витамина В12. Симптомы фолиеводефицитной анемии связаны, в основном, с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта. А в системе крови происходят такие же изменения, как и при В12 – дефицитной анемии.

"Анемии хронических заболеваний" (АХЗ) – это анемии, сопровождающие инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания. АХЗ занимают по распространенности второе место после железодефицитной анемии (ЖДА). При АХЗ количество эритроцитов и гемоглобина снижено, но объем и содержание гемоглобина в эритроците нормальные. Реже эти показатели бывают снижены. Количество ретикулоцитов нормальное или уменьшенное. Изменения метаболизма железа характеризуются перераспределительным дефицитом железа: снижением железа в плазме, железосвязывающей способности, трансферрина при повышении запасов железа, которые оцениваются по уровню ферритина. Ферритин относится к острофазным белкам, поэтому повышенный уровень сывороточного ферритина при АХЗ может отражать не только запас железа в организме, но и явиться проявлением ответа организма на острое воспаление. Определение ферритина проводится совместно с определением содержания С-реактивного белка, уровень которого отражает наличие и степень воспаления. В последнее время для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ используется новый тест – определение растворимых трансферриновых рецепторов, уровень которых повышается при железодефицитной анемии.

Острые постгеморрагические анемии связаны с острой кровопотерей. Лабораторные показатели изменяются через 4–5 дней.

Гипопластические анемии обусловлены нарушением кроветворения в КМ.

Гемолитические анемии – это группа анемий, при которых процессы разрушения эритроцитов преобладают над процессами их образования.

Общим признаком всех гемолитических анемий является желтуха. Желтуха обусловлена поступлением в кровь, а из крови в мочу и кал избыточного количества билирубина, который появляется вследствие разрушения эритроцитов. Помимо желтухи наблюдается увеличение печени и селезенки, темный цвет мочи и кала, лихорадка.

Усиленное разрушение эритроцитов, или гемолиз, как причина снижения количества эритроцитов в крови встречается при наследственных заболеваниях в результате нарушения строения мембраны эритроцита, гемоглобинопатиях; приобретенные причины гемолиза – болезнь Маркиафава-Микели, механическое повреждение мембраны эритроцитов, токсическое повреждение мембраны эритроцитов.

Гемоглобинопатии – это наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина человека, приводящего либо к появлению в эритроцитах аномальных гемоглобинов, не встречающихся у здоровых людей, либо к нарушению скорости синтеза полипептидных цепей глобина с неизменной первичной архитектурой молекулы глобина.

Гемоглобинопатии подразделяются на две основные категории: серповидноклеточную анемию и талассемию.

Серповидноклеточная анемия характеризуется изменением формы красных кровяных клеток из ровной, кольцевидной в серповидную форму, или форму в виде полумесяца. Такие деформированные клетки теряют пластичность и могут закупоривать мелкие кровеносные сосуды, нарушая кровоток. Это состояние ведет к сокращению срока жизни красных кровяных клеток и последующей анемии, часто называемой серповидноклеточной анемией. Низкие уровни содержания кислорода в крови и закупорка кровеносных сосудов у людей с серповидноклеточной анемией могут приводить к синдромам хронической острой боли, тяжелым бактериальным инфекциям и некрозу.

Талассемии – это тоже наследственные нарушения крови. У людей с талассемией не может вырабатываться достаточно гемоглобина, содержащегося в красных кровяных клетках. Если в красных кровяных клетках недостаточно гемоглобина, кислород не достигает всех частей организма. Органам начинает не хватать кислорода, и они не могут нормально функционировать. Существует два основных типа талассемии – альфа и бета, названные так по двум белковым цепям, из которых состоит нормальный гемоглобин. Как альфа-, так и бета-талассемии имеют легкую и тяжелую формы.

В эритроцитах здоровых людей содержатся следующие нормальные гемоглобины: HbA1 (альфа2-бета2) – 96 – 98%, HbA2 (альфа2- 2) – 2 – 3%, HbF (альфа2-гамма2) – 1 – 2%, различающихся по аминокислотному составу глобина, физическим свойствам и сродству к кислороду. HbF в концентрации до 10% можно обнаружить при апластической, мегалобластной анемиях, лейкемии; при большой β -талассемии он может составлять 60 – 100% общего Hb, при малой – 2 – 5%. Повышение фракции HbA2 (4 – 10%) характерно для β -талассемии. Основной метод выявления патологических форм Hb - электрофорез.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Характеристики эритроцитов в гемоцитограме.
2. Пойкилоцитоз при различных патологических состояниях.
3. Эритроцитозы. Характеристика. Причины.
4. Эритропении. Характеристика. Причины.
5. Анемии. Классификация, патогенез, клиническая картина, диагностика.
6. Компенсаторные процессы, происходящие в организме человека при анемиях.
7. Железодефицитная анемия. Определение. Этиопатогенез. Синдромы. Лабораторная диагностика.
8. Метаболизм железа.
9. Нарушения метаболизма железа. Этиопатогенез. Лабораторная диагностика.
10. В12-дефицитная анемия. Определение. Этиопатогенез. Лабораторная диагностика.
11. Фолиеводефицитная анемия. Определение. Этиопатогенез. Лабораторная диагностика.
12. Анемия хронических заболеваний. Определение. Этиопатогенез. Лабораторная диагностика.

13. Гемолитическая анемия. Определение. Этиопатогенез. Лабораторная диагностика.
14. Гемоглобинопатии. Определение. Этиопатогенез. Лабораторная диагностика.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, способов подсчета эритроцитов.
2. Записать основные эритроцитарные показатели крови.
3. Записать классификацию анемий.

Тема занятия 8: Физиология системы гемостаза.

Цель занятия: Ознакомиться с физиологическими особенностями системы гемостаза, фибринолиза и противосвертывающей системы

Перечень знаний и практических навыков:

- Иметь представление о свертывающей системе крови, основных компонентах системы гемостаза.
- Знать функциональные особенности противосвертывающей системы.
- Уметь оценить показатели системы фибринолиза.

Гемостаз – это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза. Элементы системы гемостаза участвуют также в таких важных процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Система гемостаза активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения – «болезни системы гемостаза».

Составляющие систему гемостаза компоненты условно можно разделить на морфологические и функциональные.

Морфологические компоненты системы гемостаза: сосудистая стенка, тромбоциты и клеточные элементы крови, плазменные компоненты – белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны; костный мозг, печень, селезенка.

Функциональные компоненты системы гемостаза: прокоагулянты, ингибиторы коагуляции, антикоагулянты, профибринолитики, ингибиторы фибринолиза.

Сохранение общей активности гемостаза в физиологических пределах можно определить как поддержание **гемостатического баланса**. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов.

Хотя механизмы работы системы гемостаза сложны, итог нормальной ее работы прост. При отсутствии повреждения система препятствует свертыванию крови. При возникновении повреждения запускается процесс остановки кровотечения: происходит спазм сосуда, в зоне повреждения начинается процесс свертывания крови. Через короткое время сформированный гемостатический тромб закрывает повреждение и прекращает кровопотерю. На поврежденном участке, защищенном тромбом, происходят процессы репарации. По мере восстановления повреждения тромб лизируется. Система гемостаза возвращается в исходное состояние.

В свёртывании крови различают два звена: *клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и плазменный (коагуляционный) гемостаз*.

- Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (то есть взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.

- Плазменный (коагуляционный) гемостаз представляет собой каскад реакций, в которых участвуют факторы свёртывания крови, завершающийся процессом образования фибрина. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием плазмина (фибринолиз).

В организме эти два звена свёртывающей системы крови тесно связаны и не могут функционировать раздельно.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Очень важную роль в осуществлении реакций гемостаза играет сосудистая стенка. Эндотелиальные клетки сосудов способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование. К ним относятся фактор фон Виллебранда, эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), простагландин, тромбомодулин, эндотелин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена тканевого типа, тканевой фактор (тромбопластин), ингибитор пути тканевого фактора и некоторые другие.

Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определённых условиях опосредуют связывание с молекулярными лигандами и клетками, свободно циркулирующими в кровотоке.

При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови.

Тромборезистентность эндотелия обеспечивают:

- контактная инертность внутренней (обращённой в просвет сосуда) поверхности клеток;
- синтез мощного ингибитора агрегации тромбоцитов – простациклина;
- наличие на мембране эндотелиоцитов тромбомодулина, который связывает тромбин; при этом последний утрачивает способность вызывать свёртывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S;
- высокое содержание на внутренней поверхности сосудов мукополисахаридов и фиксация на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III (АТIII);
- способность секретировать и синтезировать тканевой активатор плазминогена, обеспечивающий фибринолиз;
- способность стимулировать фибринолиз через систему протеинов С и S.

Нарушение целостности сосудистой стенки и/или изменение функциональных свойств эндотелиоцитов могут способствовать развитию протромботических реакций – антитромботический потенциал эндотелия трансформируется в тромбогенный.

Причины, приводящие к травме сосудов:

- экзогенные (механические повреждения, ионизирующее излучение, гипер- и гипотермия, токсические вещества, в том числе и лекарственные средства, и т.п.);
- эндогенные факторы. К ним относятся биологически активные вещества (тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов и т.п.), способные при определённых условиях проявлять мембраноагрессивные свойства. Такой механизм поражения сосудистой стенки характерен для многих заболеваний, сопровождающихся склонностью к тромбообразованию.

После повреждения сосудов последовательно запускаются этапы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

1. Рефлекторный спазм сосудов (обусловлен выделением тромбоцитами сосудосуживающих веществ (серотонина, адреналина, тромбоксана) в месте повреждения

сосуда). Спазм сосудов развивается довольно быстро, но через несколько минут может прекратиться, и кровотечение возобновится.

2. Адгезия – приклеивание тромбоцитов к месту повреждения. В инициации этого процесса ведущая роль принадлежит волокнам коллагена, к которым прилипают отрицательно заряженные тромбоциты. При этом тромбоцит меняет свою форму и выбрасывает длинные ниточные отростки - псевдоподии. Важнейшим плазменным фактором адгезии тромбоцитов является гликопротеид, синтезируемый эндотелием сосудов, т.е. фактор Виллебранда (он накапливается также и в тромбоцитах).

3. Обратная агрегация (скопление) тромбоцитов. Появление ниточных отростков, изменение формы тромбоцитов происходит еще при подходе к месту повреждения. Это способствует «склеиванию» тромбоцитов друг с другом (по 10-20) и прилипание в таком виде к стенке сосуда. Процесс агрегации ускоряет выделение из разрушенных тромбоцитов АДФ, адреналина, арахидоновой кислоты, простагландинов. Вследствие этого формируется первичный, так называемый белый тромб, который прикрывает поврежденный участок. Но он еще не плотный и может пропускать плазму крови.

4. Необратимая агрегация тромбоцитов – следующий этап превращения белого тромба. Основным стимулятором укрепления тромба является тромбин.

5. Ретракция тромбоцитарного тромба. Из разрушенных тромбоцитов получается пластинчатый фактор (ПФ-6) – тромбостенин. ПФ-6 напоминает актомиозин. Он способен сокращаться и тем самым уменьшать размер и уплотнять сгусток. В агрегации тромбоцитов также участвуют небелковые (Ca^{2+} , Mg^{2+}) и белковые плазменные кофакторы (альбумин, фибриноген и др.).

Все эти процессы происходят сравнительно быстро, поэтому кровотечение из небольших ран останавливается в течение нескольких минут.

В крупных сосудах тромбоцитарный тромб не выдерживает высокого давления и вымывается. Поэтому в крупных сосудах гемостаз может быть осуществлен путем формирования более прочного фибринового тромба, для образования которого необходим ферментативный коагуляционный механизм.

Плазменный (коагуляционный) гемостаз. Свертывание крови – это цепной ферментативный процесс, в котором последовательно происходит активация факторов свертывания и образование их комплексов. Сущность свертывания крови заключается в переходе растворимого белка крови фибриногена в нерастворимый фибрин, в результате чего образуется прочный фибриновый тромб.

Процесс свертывания крови осуществляется в 3 последовательные фазы.

Первая фаза является самой сложной и продолжительной. Во время этой фазы происходит образование активного ферментативного комплекса – протромбиназы, являющейся активатором протромбина. В образовании этого комплекса принимают участие тканевые и кровяные факторы. В результате формируются тканевая и кровяная протромбиназы. Образование тканевой протромбиназы начинается с активации тканевого тромбопластина, образующегося при повреждении стенок сосуда и окружающих тканей. Вместе с VII фактором и ионами кальция он активирует X фактор. В результате взаимодействия активированного X фактора с V фактором и с фосфолипидами тканей или плазмы образуется тканевая протромбиназа в течение 5 – 10 с.

Образование кровяной протромбиназы начинается с активации XII фактора при его контакте с волокнами коллагена поврежденных сосудов. В активации и действии XII фактора участвуют также высокомолекулярный кининоген (ф XV) и калликреин (ф XIV). Затем XII

фактор активирует XI фактор, образуя с ним комплекс. Активный XI фактор совместно с IV фактором активирует IX фактор, который, в свою очередь, активирует VIII фактор. Затем происходит активация X фактора, который образует комплекс с V фактором и ионами кальция, чем и заканчивается образование кровяной протромбиназы. В этом также участвует тромбоцитарный фактор 3. Этот процесс длится 5 – 10 минут.

Вторая фаза. Во время этой фазы под влиянием протромбиназы происходит переход протромбина в активный фермент тромбин. В этом процессе принимают участие факторы IV, V, X.

Третья фаза. В эту фазу растворимый белок крови фибриноген превращается в нерастворимый фибрин, образующий основу тромба. Вначале под влиянием тромбина происходит образование фибрин-мономера. Затем с участием ионов кальция образуется растворимый фибрин-полимер (фибрин «S», soluble). Под влиянием фибринстабилизирующего фактора XIII происходит образование нерастворимого фибрин-полимера (фибрин «I», insoluble), устойчивого к фибринолизу. В фибриновых нитях оседают форменные элементы крови, в частности эритроциты, и формируется кровяной сгусток, или тромб, который закупоривает рану.

После образования сгустка начинается *процесс ретракции*, т.е. уплотнения и закрепления тромба в поврежденном сосуде. Это происходит с помощью сократительного белка тромбоцитов тромбостенина и ионов кальция. Через 2 – 3 часа сгусток сжимается до 25 – 50% от своего первоначального объема и идет отжатие сыворотки. За счет ретракции тромб становится более плотным и стягивает края раны.

Фибринолиз – это процесс расщепления фибринового сгустка, в результате которого происходит восстановление просвета сосуда. Фибринолиз начинается одновременно с ретракцией сгустка, но идет медленнее. Это тоже ферментативный процесс, который осуществляется под влиянием *плазмينا (фибринолизина)*. Плазмин находится в плазме крови в неактивном состоянии в виде пламиногена. Под влиянием кровяных и тканевых активаторов пламиногена происходит его активация. Высокоактивным тканевым активатором является урокиназа. Кровяные активаторы находятся в крови в неактивном состоянии и активируются адреналином, лизокиназами. Плазмин расщепляет фибрин на отдельные полипептидные цепи, в результате чего происходит лизис (растворение) фибринового сгустка. Если нет условий для фибринолиза, то возможна организация тромба, т.е. замещение его соединительной тканью. Иногда тромб может оторваться от места своего образования и вызвать закупорку сосуда в другом месте.

У здоровых людей активация фибринолиза всегда происходит вторично в ответ на усиление гемокоагуляции. Под влиянием ингибиторов фибринолиз может тормозиться.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Гемостаз, физиологические основы системы гемостаза и ее составные компоненты.
2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, значение.
3. Коагуляционный гемостаз, фибринолиз, значение.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием ее цели и задачи, основных компонентов системы гемостаза.
2. Записать основные лабораторные методики, используемые для оценки свертывающей и противосвертывающей системы.

Тема занятия 9: Методы исследования системы гемостаза.

Цель занятия: Ознакомиться с основными тестами исследования сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, противосвертывающей системы, фибринолитической системы, а также с методами определения физиологических антикоагулянтов.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать основные лабораторные исследования системы гемостаза.
- Знать показатели и методы оценки сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза.
- Уметь оценить показатели системы гемостаза.

В клинической практике исследование системы гемостаза преследует следующие цели: диагностика нарушений системы гемостаза; выяснение допустимости оперативного вмешательства при выявленных нарушениях в системе гемостаза; проведение контроля за лечением антикоагулянтами прямого и непрямого действия, а также тромболитической терапией.

Преаналитический этап исследования гемостаза заключается в адекватном назначении анализов, выборе информативных методик при обязательном учете клинических симптомов. Кровь забирают утром натощак широкой иглой (более 0,7 мм), наложение жгута на менее 1 мин, иначе повышается фибринолиз, первые 2 – 3 мл крови используют для получения сыворотки, и далее кровь забирают в вакуумные пробирки при соотношении крови и цитрата натрия (антикоагулянт, связывающий Ca^{2+}) 9/1. Следует особо учитывать гематокрит при НСТ=35 – 50%, т.е. 0,5 мл цитрата + крови до 5 мл.

Сосудистый компонент гемостаза. Показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза:

▪ **Проба щипка.** Собирают под ключицей кожу в складку и делают щипок. У здоровых людей никаких изменений на коже не возникает ни сразу после щипка, ни через 24 ч. Если резистентность капилляров нарушена, на месте щипка появляются петехии или кровоподтёк, особенно отчётливо видимые через 24 ч.

▪ **Проба жгута.** Отступив на 1,5 – 2,0 см вниз от ямки локтевой вены, очерчивают круг приблизительно 2,5 см в диаметре. На плечо накладывают манжетку тонометра и создают давление 80 мм рт.ст в течение 5 мин. В очерченном круге подсчитывают все появившиеся петехии. У здоровых лиц петехии не образуются или их не более 10. При нарушении резистентности стенки капилляров количество петехий после проведения пробы резко возрастает.

Тромбоцитарный компонент гемостаза. Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза:

1. Время (длительность) кровотечения. Этот показатель характеризует функциональную активность тромбоцитов и их взаимодействие с сосудистой стенкой. Фактически это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови, т. е. время остановки кровотечения. В норме для формирования первичного тромбоцитарного тромба, т. е. первичной остановки кровотечения, организму необходимо от 2 до 4 мин.

Наиболее распространенным тестом, отражающим этот процесс, является определение времени кровотечения по Дукке. Существуют также методы определения времени кровотечения на фоне венозного стаза – пробы Айви, Борхгревинка и др.

Принцип метода определения времени кровотечения по Дукке: фиксируется время остановки кровотечения из капилляров и венул кожи, целостность которых нарушается строго дозированно с помощью плоского ланцета для получения крови из пальца или специального скарификатора с ограничителем глубины разреза. Выступающие капли крови промокают каждые 15–30 сек фильтровальной бумагой, не прикасаясь к ране. Время засекается с помощью секундомера. Как только наступает момент, когда фильтровальная бумага становится чистой, т. е. прекращается образование новых капель крови, секундомер выключают и определяют общую длительность кровотечения, а также оценивают размеры капель. Референсные значения: 2 – 4 минуты.

Увеличение времени кровотечения наблюдается при выраженных тромбоцитопениях или/и тяжелых нарушениях их функции.

2. Определение количества тромбоцитов. Наибольшее распространение в настоящее время получили три метода подсчета тромбоцитов в крови: подсчет в камере Горяева, подсчет в мазках крови и электронно-автоматический метод.

Референсные значения: $180 - 380 \times 10^9/\text{л}$.

Метод подсчета тромбоцитов в камере Горяева проводится по стандартной методике с учетом разведения крови и объема большого квадрата счетной сетки Горяева с применением фазово-контрастного микроскопа для лучшего контрастирования тромбоцитов. Он является наиболее точным, но достаточно трудоемким.

Метод подсчета тромбоцитов в окрашенных мазках крови по Фонио основан на подсчете числа тромбоцитов на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом на 1 л крови. Кровь смешивают с раствором магнезии сульфата или ЭДТА. Мазки готовят на предметных стеклах и окрашивают их по Романовскому-Гимзе. В каждом поле зрения микроскопа подсчитывают число эритроцитов и тромбоцитов, передвигая мазок до тех пор, пока не будут просчитаны 1000 эритроцитов. Зная число эритроцитов в 1 л крови, рассчитывают количество тромбоцитов в этом объеме. Однако следует учитывать, что у больных с анемией достоверность полученного результата выглядит весьма сомнительно.

Автоматический метод подсчета тромбоцитов с использованием современных электронных приборов значительно облегчает и ускоряет исследование.

3. Тромбоцитарные индексы. При проведении исследования тромбоцитов аппаратным методом помимо их количества вычисляют тромбоцитарные индексы (MPV, PDV – тромбоцитарную гистограмму и PCT).

MPV (mean platelet volume – средний объем тромбоцитов) увеличивается с возрастом: с 8,6 – 8,9 фл у детей 1 – 5 лет до 9,5 – 10,6 фл у людей старше 70 лет. Юные кровяные пластинки имеют больший объем, поэтому при ускорении тромбоцитопоэза средний объем тромбоцитов возрастает. Единицы измерения: фемтолитр (фл, fL; 1 фл = 1 мкм³). Референсные значения: 7,0 – 11,0 фл.

PDV (platelet distribution width – ширина распределения тромбоцитов по объему) количественно отражает гетерогенность популяции этих клеток по размерам, т. е. степень анизоцитоза тромбоцитов. Наличие в крови преимущественно молодых форм приводит к сдвигу гистограммы вправо, старые клетки располагаются в гистограмме слева. Референсные значения: 15,0 – 17,0%.

PCT (platelet crit – тромбокрит) является параметром, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами. Он аналогичен гематокриту. Референсные значения: 0,108 – 0,282%.

4. Агрегацию тромбоцитов исследуют в обогащенной тромбоцитами плазме крови с помощью специальных фотометров (агрегомеров) макро- или микроскопически – путем подсчета тромбоцитарных агрегатов и свободнолежащих тромбоцитов.

Принципы определения агрегационной активности основываются на регистрации агрегации по изменению оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы и электропроводности в цельной крови. Агрегационную функцию тромбоцитов определяют при воздействии различных физиологических агрегирующих (индуцирующих) агентов. Для исследования индуцированной агрегации тромбоцитов используют физиологические индукторы, такие как тромбин, адреналин, АДФ, коллаген и др. или специальные индукторы, такие как ристоцетин (ристомин).

Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, идиопатического тромбоцитоза, тромбозов, инфарктов органов, атеросклероза, васкулитов, а также беременности. Снижение агрегации наблюдается при первичных и вторичных тромбоцитопатиях, в том числе и при лечении дезагрегантами.

Плазменно-коагуляционное звено гемостаза. Показатели, характеризующие первую фазу: время свертывания крови, АЧТВ, активность XII, XI, IX, VIII и X фактора.

Показатели, характеризующие вторую фазу: протромбиновое время, активность V, VII и II фактора.

Показатели, характеризующие третью фазу: концентрация фибриногена в плазме, активность XIII фактора в плазме, тромбиновое время.

Противосвертывающая система. Сохранение крови в жидком состоянии во многом определяется наличием в кровотоке естественных веществ, обладающих антикоагулянтной активностью, которые постоянно синтезируются в организме и с определенной скоростью выделяются в кровоток. К ним относятся: антитромбин III, гепарин, протеины С и S, ингибитор тканевого пути свертывания – TFPI, a2 – макроглобулин, антитрипсин и др.

В процессе свертывания крови, фибринолиза из факторов свертывания и других белков также образуются вещества, обладающие антикоагулянтной активностью. Антикоагулянты оказывают выраженное действие на все фазы свертывания крови, поэтому исследование их активности при нарушениях свертывания крови очень важно.

Показатели, характеризующие состояние антикоагулянтов: антитромбин III, гепарин, активированное время свертывания крови, протеин С, протеин S.

Существенная сторона гемостаза – ингибирование процесса свертывания крови. Ингибиторы сохраняют жидкое состояние крови в циркуляции, препятствуют переходу локального тромбообразования в распространенное.

Известны две группы естественных ингибиторов свертывания крови:

1. Первичные, предшествующие свертыванию крови
2. Вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, группа протеолиза.

Антитромбин III является наиболее мощным ингибитором свертывания, действующим не только как антитромбин, но и как инактиватор факторов Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa, V. На антитромбин III и его фактор – гепарин приходится 4/5 физиологической антикоагулянтной активности. В семьях с наследственным дефицитом антитромбина III имеется выраженная склонность к тромбозам (тромбофилия). В процессе гемостаза образуются дополнительные антикоагулянты в виде "отработанных" факторов свертывания крови: мощный антикоагулянт фибрин ("антитромбин I"), адсорбирующий и инактивирующий большое количество тромбина; продукты фибринолиза, также

являющиеся антикоагулянтами, делают молекулы фибриногена недоступными воздействию тромбина. Поэтому, определение в плазме продуктов расщепления фибриногена и фибрина имеет значение в распознавании ДВС – синдрома. В патологических условиях могут накапливаться мощные иммунные ингибиторы свертывания крови, специфические антитела против того или иного фактора, например ингибиторы факторов 8 и 9 при гемофилии.

Фибринолитическая (плазминовая) система. Показатели, характеризующие плазминовую систему: плазминоген, альфа-2-антиплазмин, альфа-1-антитрипсин, продукты деградации фибриногена и фибрина, D-димер.

Скрининговые тесты для оценки плазменного звена гемостаза. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза является одной из самых дорогостоящих в лабораторной практике. Поэтому чрезвычайно важно соблюдать этапность проведения тестов, исходить из клинических данных и анамнеза пациента. На первом этапе для уточнения направленности нарушений необходимо провести тесты, отражающие состояние целых звеньев системы гемостаза. Поскольку в разных лабораториях при анализе гемостаза преследуются разные цели, перечень тестов, входящих в гемостатический скрининг для данной лаборатории, может отличаться от такового в других лабораториях. Однако существует набор рекомендуемых тестов, традиционно называемых скрининговыми для диагностики состояния системы гемостаза.

Скрининговые тесты: АПТВ, протромбиновое время (по Квику), тромбиновое время и/или фибриноген.

Скрининговые тесты на состояние внутреннего и внешнего каскада активации протромбиназы позволяют выявлять нарушения со стороны факторов-субстратов, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также действие некоторых лекарственных препаратов или аутоантител. Основным тестом на состояние внутреннего каскада свертывания плазмы является АПТВ, на состояние внешнего каскада – протромбиновое время.

Активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время (АПТВ) используется как скрининговый тест для оценки внутреннего каскада свертывания плазмы, скрининговой диагностики волчаночного антикоагулянта и слежения за антикоагулянтным действием гепаринов. Референсные значения АПТВ: 28,6 – 33,6 с.

Укорочение АПТВ наблюдается при: активация внутреннего механизма свертывания при тромбозах, тромбоэмболиях (связано с резистентностью фактора V к активированному протеину C, повышенным уровнем фактора VIII или активированных факторов свертывания); при ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза); возможно при нормально протекающей беременности.

Удлинение АПТВ: дефицит факторов внутреннего пути свертывания (VIII – гемофилия A, IX – гемофилия B, XI, XII) при нормальных результатах протромбинового теста; дефицит факторов II, V, X в случае сопутствующей гипокоагуляции в протромбиновом тесте; дефицит фактора Виллебранда; гепаринотерапия; лечение антикоагулянтами непрямого действия; ДВС-синдром; на фоне переливаний реополиглобулина; наличие волчаночного антикоагулянта; мутация фактора IX; дефекты при получении крови для исследования.

Протромбиновое время (ПВ) – широко используемый скрининговый тест для оценки внешнего каскада свертывания плазмы. ПВ обычно используется для определения активности ф.

VII, контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами, при скрининге системы гемостаза, а также для количественного определения фибриногена в автоматических коагулометрах. Референсные значения ПВ: 9,2 – 12,2 с. Укорочение ПВ: активация внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови; последние недели беременности, прием пероральных контрацептивов. Удлинение ПВ: дефицит или аномалия факторов протромбинового комплекса (VII, X, V,II) в случаях приема антикоагулянтов непрямого действия; болезни печени и желчевыводящей системы; лечение нефракционированным гепарином; ДВС-синдром; на фоне переливаний реополиглокина, препаратов гидроксиэтилкрахмала; наличие в крови волчаночного антикоагулянта; дефекты при получении крови для исследования.

Протромбин по Квику (%) как и протромбиновый индекс, позволяет определять активность протромбинового комплекса плазмы пациента в сравнении с измеренным протромбиновым временем контрольной плазмы. Но при этом расчет проводится по кривой зависимости протромбинового времени от % содержания факторов протромбинового комплекса, построенной с использованием разных разведений контрольной плазмы.

МНО (Международное нормализованное отношение), латинская аббревиатура **INR (International Normalized Ratio)** - дополнительный способ представления результатов протромбинового теста, рекомендованный для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами. МНО рассчитывается по формуле:

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{протромбиновое время пациента}}{\text{протромбиновое время донора}} \right)^{\text{ISI}}$$

где ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), он же МИЧ (международный индекс чувствительности) – показатель чувствительности тромбопластина, стандартизирующий его относительно международного стандарта. МНО – математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация протромбинового времени, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. МНО и протромбин по Квику коррелируют отрицательно – снижение протромбина по Квику соответствует повышению МНО.

Тромбиновое время (ТВ) – определение тромбинового времени является третьим по значимости базисным скрининговым тестом. Тест характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Референсные значения ТВ: 18 – 24 с. Укорочение ТВ: гиперфибриногенемия; начальная фаза острого и подострого ДВС-синдрома. Удлинение ТВ: гепаринотерапия обычным гепарином; гипофибриногенемия в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии; влияние других ингибиторов полимеризации фибрин-мономера; дефекты при получении крови для исследования.

Концентрация фибриногена в плазме. Количественное определение фибриногена по методу Клаусса является базисным тестом исследования гемостаза. Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIII.

Фибриноген – острофазный белок. Концентрация его может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе. К значительному росту

фибриногена приводят заболевания почек, коллагенозы, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, новообразования. При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение уровня фибриногена, трудно корригируемое лекарственными препаратами. Референсные значения фибриногена: 2,75 – 3,65 г/л

Снижение концентрации фибриногена: острый ДВС-синдром; дисфибриногемии.

Повышение концентрации фибриногена: инфекционные, воспалительные и аутоиммунные процессы; подострый и хронический ДВС-синдром; нормально протекающая беременность.

Методы определения физиологических антикоагулянтов. Протеин С. Для определения протеина С используются метод с использованием хромогенного субстрата, коагуляционный и иммунохимический методы.

Активность протеина С следует определять до начала лечения антикоагулянтами непрямого действия и контролировать во время лечения. Референсные значения протеина С: 94 – 124%.

Повышение протеина С отмечается во время беременности. Снижение протеина С: врожденный дефицит или аномалии протеина С; геморрагическая болезнь новорожденных; заболевания печени с нарушением ее функции; ДВС-синдром; нефротический синдром; синдром острой дыхательной недостаточности; менингококковый сепсис; гемодиализ; лечении пероральными антикоагулянтами; послеродовый и послеоперационный период.

Протеин S – витамин-К-зависимый белок, который является кофактором активированного протеина С. Референсные значения протеина S: 81 – 111%. Для определения применяются коагуляционный и иммунохимический методы.

Уменьшение содержания (активности) протеина S: врожденный дефицит; врожденное уменьшение свободной фракции протеина S; заболевания печени с нарушением ее функции; ДВС-синдром; нефротический синдром; системная красная волчанка; лечение пероральными (непрямыми) антикоагулянтами; прием эстрогенов (пероральных контрацептивов); беременность, послеродовый период; наличие аутоантител к протеину S.

Антитромбин III. Для определения активности антитромбина III (АТ) чаще всего используют *метод с хромогенным субстратом*. Антитромбин расщепляет субстрат, в результате чего образуется окрашенный продукт, количество которого зависит от исходной активности антитромбина III. Существуют также иммунохимические (турбидиметрия, нефелометрия) и коагуляционные методы.

Тест может применяться для мониторинга лечения гепарином. Длительная гепаринотерапия может приводить к снижению активности АТ в плазме. Лечение высокими дозами гепарина, особенно нефракционированным гепарином, приводит к транзиторному снижению АТ по механизму потребления, особенно у больных с тяжелой патологией, при критических состояниях, при ДВС-синдроме, сепсисе, злокачественных опухолях. У новорожденных уровень АТ составляет около 50 % и достигает уровня взрослых к 6 мес. Референсные значения АТ: 86 – 116%.

Увеличение содержания (активности) АТ наблюдается во время менструации; при острых вирусных гепатитах, холестазе; приеме анаболических стероидов; лечении пероральными (непрямыми) антикоагулянтами.

Тесты для исследования фибринолитической системы. Наиболее распространенные в клинической практике методы оценки состояния фибринолитической системы основаны на:

1) исследовании времени и степени лизиса сгустков крови или эуглобулиновой фракции плазмы (общеоценочные пробы);

2) определении концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов.

Время лизиса эуглобулиновых сгустков / XIIa зависимый фибринолиз.

Определение фибринолитической активности эуглобулиновой фракции плазмы крови является *важнейшим базисным методом* исследования системы фибринолиза, позволяющим оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов образования плазминогена. Принцип: определение времени спонтанного лизиса сгустка, образующегося из эуглобулиновой фракции бестромбоцитной плазмы при добавлении к ней раствора хлорида кальция.

Существуют и другие модификации метода эуглобулинового лизиса сгустка. Например, растворение сгустка может быть значительно ускорено предварительным введением в плазму **каолина** – мощного контактного активатора внутреннего механизма фибринолиза, связанного с активированием комплекса факторов: фактор XII-калликреин-кининоген (**“XIIa зависимый фибринолиз”**). Референсные значения: XIIa зависимый фибринолиз 4 – 10 минут. Укорочение времени лизиса (активация фибринолиза): уменьшение концентрации фибриногена – гипо- и дисфибриногенемия. Увеличение времени лизиса (угнетение фибринолиза): гиперфибриногенемия.

Плазминоген и тканевой активатор плазминогена (ТАП). Определение количества плазминогена основано на гидролизе хромогенного субстрата. Определение плазминогена используют для диагностики ДВС-синдрома и тромбофилий; выявления нарушений фибринолиза; контроля лечения фибринолитическими препаратами при тромбозах, тромбоэмболиях, инфарктах. Дефицит плазминогена крайне редкое событие, чаще встречается дефицит тканевого активатора плазминогена. Дефицит ТАП является одним из потенциальных факторов риска тромбоза, хотя клинически это подтверждается не всегда. ТАП освобождается в кровоток из эндотелиальных клеток сосудистой стенки при стрессовых воздействиях, в частности при манжеточной пробе (дозированном пережатии вен). Сначала определяют базовый уровень ТАП, потом на 10 – 15 минут на предплечье накладывают жгут или раздувают манжетку, вызывающую венозный стаз, затем берут вторую порцию крови, в которой повторно определяют ТАП. Сравнивают результаты обеих проб. ТАП обладает высокой амидазной активностью, позволяющей эффективно использовать для его определения метод хромогенных субстратов. Определение ТАП проводится у больных *с тромбофилией* как часть панели тестов на выявление причины тромбофилии. Повышение ТАП после инфаркта миокарда рассматривается как неблагоприятный фактор. Нарушение освобождения ТАП после венозного стаза описано у больных с тромбозами и патологией почек. Референсные значения плазминогена: 71 – 101%.

Тесты активации свертывания крови. D-димеры – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

Определение D-димеров проводится *иммуноферментным методом* с использованием моноклональных антител, *иммунодиффузии, методом турбидиметрии, латекс-агглютинации*. Во всех методах исследования используются моноклональные антитела к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином. Этих эпитопов нет на фибриногене и растворимых фибрин-мономерных комплексах (РФМК), поэтому ***D-димеры – показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин***, а не фибриноген или фибрин-мономеры. Поскольку эти антитела не взаимодействуют с фибриногеном, исследования могут проводиться как в плазме, так и сыворотке. На определение D-димеров практически не оказывает влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, не требуется использования ингибиторов для подавления других факторов. Референсные значения D-димера: 33,5 – 727,5 нг/мл.

Повышение уровня D-димеров в крови определяется при возникновении венозных тромбозов, атеротромбозе, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдроме, после операций, особенно при большом операционном поле и других состояниях с повышенным образованием фибрина. D-димеры достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24 ч, повышение D-димеров может персистировать в течении нескольких недель после острого тромбоза.

Уровень D-димеров повышен у больных с тромбозом глубоких вен бедра, с тромбоэмболией легочной артерии, он может повышаться после обширных хирургических вмешательств, травм, при онкологических заболеваниях.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). При ряде форм патологии, характеризующихся активацией свертывания крови, происходит расширение пула фибриногена, в результате чего увеличивается количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В последнее время стал активно использоваться *ортофенантролиновый тест*. С помощью ортофенантролинового теста возможно не только качественное, но и количественное определение РФМК. Референсные значения: (РФМК по орто-фенантролиновому тесту) - до 4,0 мг%.

Повышение: активации внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбоз глубоких вен, эмболии легочной артерии); возможно при лечении антикоагулянтами; физический и психологический стрессы; нормально протекающая беременность; в период новорожденности.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза.
2. Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза.
3. Показатели характеризующие плазменно-коагуляционное звено гемостаза.
4. Скрининговые тесты для оценки плазменного звена гемостаза.
5. Методы определения физиологических антикоагулянтов.
6. Тесты для исследования фибринолитической системы.
7. Тесты для исследования активации свертывания крови.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием ее цели и задачи, основных компонентов системы гемостаза.

2. Записать основные лабораторные методики, используемые для оценки свертывающей и противосвертывающей системы.

Тема занятия 10: Заболевания, обусловленные нарушением системы гемостаза

Цель занятия: изучить основные заболевания системы гемостаза: тромбоцитопении, тромбоцитопатии, коагулопатии, ДВС-синдром.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать этиологию, классификацию, патогенез и лабораторную диагностику тромбоцитопений;
- Охарактеризовать этиологию, классификацию, патогенез и лабораторную диагностику тромбоцитопатий;
- Изучить нарушения коагуляционного гемостаза: гемофилия, болезнь Кристмаса;
- Определить нормальные параметры системы гемостаза у пациентов;

Система гемостаза – комплекс факторов и механизмов, обеспечивающих оптимальное агрегатное состояние крови. В прикладном смысле термин «гемостаз» применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения. Система гемостаза включает факторы и механизмы трёх категорий: обеспечивающие коагуляцию белков крови и тромбообразование; обуславливающие торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс тромбообразования; реализующие процессы лизиса фибрина.

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

Типовые формы патологии системы гемостаза:

- Усиление свёртываемости крови и тромбообразования – гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома.
- Уменьшение свёртываемости крови и тромбообразования – гипокоагуляция и развитие геморрагических синдромов.
- Фазное нарушение состояния системы гемостаза (ДВС-синдром): фаза гиперкоагуляции, сопровождаясь интенсивным потреблением прокоагулянтов, переходит в фазу гипокоагуляции. Развиваются коагулопатия потребления и тромбгеморрагический синдром.

Тромботический синдром или тромбофилия – состояние, характеризующееся чрезмерной (неадекватной) коагуляцией крови и тромбообразованием, ведущими к ишемии тканей и органов.

Основные причины:

- Повреждение стенок сосудов и сердца.
- Патология форменных элементов крови
- Патология факторов системы гемостаза.
- Абсолютное или относительное преобладание эффектов прокоагулянтных факторов.
- Недостаточность антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при системном атеросклерозе, СД, гипертонической болезни, эндотоксинемиях, шоковых состояниях).

Последствия гиперкоагуляции и тромбоза. Нарушения центральной, органотканевой и микрогемодикуляции с исходом в инфаркт. Наиболее опасны тромбы в

сосудах мозга, сердца, лёгкого, поджелудочной железы, надпочечников, кишечника. Расстройства кровообращения, не завершающиеся инфарктом. Они обуславливают гипоксию тканей и органов, дистрофические изменения, гипотрофию и гипоплазию тканевых и клеточных элементов, сдавление ткани дистальнее места пристеночного венозного тромба, образование тромбоэмболов.

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

Этиология. Наследственные формы связаны с генетически детерминированными патологическими изменениями сосудистой стенки, аномалиями мегакариоцитов, тромбоцитов, адгезионных белков плазмы крови и плазменных факторов свёртывающей системы крови. Приобретенные формы в большинстве случаев обусловлены поражением кровеносных сосудов иммунной, иммунокомплексной, токсикоинфекционной и дисметаболической этиологии, поражением мегакариоцитов и тромбоцитов различной этиологии, патологией адгезионных белков плазмы крови и факторов свёртывающей системы крови и многофакторными нарушениями свёртывающей системы крови.

Виды геморрагических заболеваний

- Васкулиты. Обусловлены первичным поражением сосудистой стенки с возможным вторичным развитием коагуляционных и тромбоцитарных нарушений.
- Тромбоцитопении. Характеризуются уменьшением количества тромбоцитов
- Тромбоцитопатии. Характеризуются наличием аномальных тромбоцитов с нарушением их функций.
- Коагулопатии. Обусловлены нарушениями свёртывания крови.
 - Наследственные коагулопатии
 - Приобретённые коагулопатии (витамин К-зависимые, патология печени, патологические ингибиторы свёртывания, нарушения стабилизации фибрина, повышенный фибринолиз, другие приобретённые расстройства свёртывания: дефицит факторов свёртывания крови, ДВС-синдромы).

Врожденные дефекты гемостаза. Классическая гемофилия (дефицит фактора VIII, гемофилия А) – сцепленное с полом рецессивно наследуемое состояние, при котором нарушен синтез нормального фактора VIII. Встречаемость варьирует от 1:10 000 до 1:15 000. Почти в 20% случаев состояние является результатом спонтанных мутаций.

Выраженность клинических проявлений зависит от степени дефицита фактора VIII. Спонтанные кровотечения и тяжелые осложнения закономерно возникают, когда в крови практически не удается выявить активности фактора VIII. При его концентрации, составляющей примерно 5% от нормы, спонтанных кровотечений обычно не бывает, хотя могут возникать массивные кровотечения после травм и операций. Значительное кровотечение обычно впервые отмечается в возрасте, когда ребенок только начинает ходить. В это время у ребенка могут возникать гемартрозы, носовые кровотечения и гематурия. Гемартроз – наиболее характерная ортопедическая проблема. Могут также наблюдаться кровоизлияния в забрюшинную клетчатку или в стенку кишки, что сопровождается тошнотой, рвотой или схваткообразными болями в животе. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта может выявить типичное утолщение складок слизистой оболочки («упаковки монет»).

Лабораторная диагностика:

- Тромбоэластография
- Тест генерации тромбина (тромбиновый потенциал, эндогенный тромбиновый потенциал)
- Тромбодинамика
- Тест протромбинового времени (или Протромбиновый тест, МНО, ПВ)
- D-димер (анализ на уровень D-димера)
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Рождественская болезнь (дефицит фактора IX). Дефицит фактора IX клинически неотличим от дефицита фактора VIII. Он также является наследственным, сцепленным с X хромосомой рецессивно наследуемым заболеванием с различной клинической выраженностью. При тяжелых формах уровень активности фактора составляет менее 1%. Такие формы встречаются у половины больных этим заболеванием.

Болезнь Виллебранда встречается примерно с частотой 1:1000. Клинически тяжелые формы наблюдаются гораздо реже. Заболевание обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, но может отмечаться и рецессивное наследование. Оно характеризуется аномальным фактором Виллебранда и снижением активности прокоагулянтного фактора VIII С, который корректирует аномальное формирование фибринового свертка при гемофилии А. Для больных характерно увеличение длительности кровотечения, но это имеет меньшее значение, чем снижение концентрации фактора VIII С. У одного и того же больного в разное время может быть то увеличенная, то нормальная длительность кровотечения.

Клинические проявления обычно минимальны, пока травма или операция не сделают их значимыми. Распространение спонтанных кровоизлияний часто ограничивается кожей и слизистыми оболочками. Относительно часты носовые кровотечения и меноррагии. Нередки серьезные кровотечения после небольших операций.

Приобретенные дефекты гемостаза. Аномалии, связанные с тромбоцитами.
Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов (красных кровяных пластинок) в кровяном русле до 140 000/мкл и ниже (в норме 150 000 – 400 000/мкл).

Продолжительность жизни тромбоцитов относительно невелика: 8-12 дней. Старые дегенеративные формы поглощаются тканевыми макрофагами, а на их место из красного костного мозга поступают новые.

При снижении количества тромбоцитов в кровяном русле возникают множественные мелкие точечные кровоизлияния, называемые диапедезными. Однако самая главная функция тромбоцитов состоит в том, что они играют ведущую роль в остановке кровотечения: формируют первичную тромбоцитарную пробку; выделяют факторы, способствующие сужению сосуда; участвуют в активации сложной системы свертывающих факторов крови, что в конечном итоге приводит к формированию фибринового сгустка. Поэтому при значительной тромбоцитопении возникают опасные для жизни кровотечения.

Причины и патогенез тромбоцитопении. Гипоплазия мегакариоцитарного ростка красного костного мозга. О гипоплазии мегакариоцитарного ростка говорят в тех случаях, когда костный мозг не в состоянии обеспечить ежедневное замещение 10-13% тромбоцитов. Наиболее частая причина гипоплазии мегакариоцитарного ростка – апластическая анемия. При этом происходит тотальная гипоплазия всех кроветворных

клеток (панцитопения). Гипоплазию костного мозга с развитием тромбоцитопении могут вызвать многие лекарственные препараты, такие как: левомицетин, цитостатики, антитиреоидные средства, препараты золота. Механизмы действия лекарств могут быть различны. Цитостатики оказывают прямое угнетающее влияние на костный мозг, а левомицетин может привести к тромбоцитопении лишь в случае идиосинкразии (индивидуальной повышенной чувствительности костного мозга к данному антибиотику). Есть экспериментальные данные, доказывающие угнетение мегакариоцитарного ростка под действием алкоголя. В таких случаях тромбоцитопения не достигает крайне низких цифр (до 100 000/мкл), не сопровождается выраженными кровотечениями и исчезает через 2-3 дня после полного отказа от приема алкоголя. Что касается инфекций, то чаще всего гипоплазию мегакариоцитарного ростка вызывают вирусы. Описаны случаи транзиторной тромбоцитопении после вакцинации живой коревой вакциной. Иногда угнетение мегакариоцитарного ростка вызывает вирус паротита (свинки), вирусы гепатитов А, В и С. Непосредственное цитопатическое действие на мегакариоциты оказывает также вирус иммунодефицита человека. Нередко у ВИЧ-инфицированных развивается выраженная тромбоцитопения продукции. Иногда причиной угнетения мегакариоцитарного ростка становятся генерализованные бактериальные или грибковые инфекции (сепсис). Чаще всего такого рода осложнения развиваются в детском возрасте. Длительная гипоксия также может приводить к угнетению мегакариоцитарного ростка и слабо выраженной тромбоцитопении.

Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия, как правило, является следствием тяжелых наследственных заболеваний, таких как анемия Фанкони (конституциональная апластическая анемия) и др. Крайне редко встречается врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, для которой характерно изолированное поражение мегакариоцитарного ростка костного мозга. Клинические проявления этого заболевания развиваются рано, но выражены умеренно. Приобретенная изолированная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура также является редким заболеванием, механизм развития которого до сих пор не изучен.

Неэффективный тромбоцитопоз, как причина тромбоцитопении. Торможение образования тромбоцитов из клеток-предшественниц также может быть вызвано несколькими причинами. Одной из причин такого рода тромбоцитопении может быть врожденный недостаток тромбопоэтина – вещества, стимулирующего образование тромбоцитов из мегакариоцитов. Сегодня эту патологию можно распознать при помощи определения уровня тромбопоэтина в крови. Неэффективный тромбоцитопоз характерен для мегалобластной анемии. В таких случаях, вследствие авитаминоза, нарушается нормальное образование кровяных пластинок. Тромбоцитопения исчезает после назначения витаминотерапии. Тромбоцитопоз нарушается при тяжелой железодефицитной анемии, поскольку нормальный уровень железа в крови необходим для образования тромбоцитов и усвоения витамина В12 гемопоэтическими клетками. Кроме того, нарушение тромбоцитопоза может быть вызвано вирусными инфекциями, хронической алкогольной интоксикацией, а также некоторыми врожденными заболеваниями, при которых тромбоцитопения сочетается с тромбоцитопатией. К таким врожденным заболеваниям относятся редкая аутосомно-доминантная аномалия Мей-Хегглина, синдромы Бернарда-Сулье и Вискота-Олдрича.

Метаплазия мегакариоцитарного ростка в красном костном мозге чаще всего возникает при следующих патологических состояниях: последние стадии рака, онкологические заболевания системы крови, миелофиброз, саркоидоз (в таких случаях, как правило, страдают все ростки кроветворной ткани, что проявляется панцитопенией).

Повышенное потребление (разрушение) тромбоцитов. Ускоренное разрушение тромбоцитов является самой частой причиной тромбоцитопении. Как правило, повышенное потребление кровяных пластинок приводит к гиперплазии костного мозга, увеличению количества мегакариоцитов и, соответственно, к повышению образования тромбоцитов. Однако когда скорость деструкции превышает компенсаторные возможности красного костного мозга, развивается тромбоцитопения. *Тромбоцитопении разрушения можно разделить на обусловленные иммунологическими и неиммунологическими механизмами.*

Разрушение тромбоцитов антителами и иммунными комплексами (иммунная тромбоцитопения) Тромбоцитопения у лиц с нормальной продукцией кровяных телец в преимущественном большинстве случаев обусловлена разрушением тромбоцитов под влиянием различных иммунных механизмов. При этом образуются антитромбоцитарные антитела, которые можно обнаружить при специальном иммунологическом обследовании. Для всех иммунных тромбоцитопений без исключения характерны следующие признаки: отсутствие выраженной анемии и лейкопении; размеры селезенки в пределах нормы, или увеличены незначительно; увеличение количества мегакариоцитов в красном костном мозге; снижение продолжительности жизни тромбоцитов.

При этом по типу развития различают три группы иммунологических тромбоцитопений:

1. Изоиммунные - обусловленные продукцией аллоантител (антител к антигенам тромбоцитов другого организма).
2. Аутоиммунные - обусловленные продукцией аутоантител (антител к антигенам тромбоцитов собственного организма).
3. Иммунные - спровоцированные приемом лекарственных препаратов.

Изоиммунные тромбоцитопении возникают при попадании в организм "чужих" тромбоцитов (переливание крови, беременность). К этой группе патологий относится неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, посттрансфузионная пурпура и рефрактерность (устойчивость) пациентов к переливанию крови. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (НАТП) возникает при антигенной несовместимости матери и ребенка по тромбоцитарным антигенам, так что в кровь плода поступают материнские антитела, уничтожающие тромбоциты плода. Это достаточно редкая патология (1:200 – 1:1000 случаев), тяжесть которой зависит от силы иммунного ответа матери. В отличие от несовместимости матери и плода по резус фактору, НАТП может развиваться во время первой беременности. Иногда тромбоцитопения у плода возникает уже на 20-й неделе внутриутробного развития. Патология проявляется генерализованной петехиальной сыпью на коже и слизистых оболочках, меленой, носовыми кровотечениями. У 20% детей развивается желтуха. Особую опасность представляют внутримозговые кровоизлияния, которые развиваются у каждого третьего ребенка с НАТП.

Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура развивается через 7-10 дней после переливания крови или тромбоцитарной массы, и проявляется выраженными

кровотечениями, геморрагической кожной сыпью и катастрофическим падением количества тромбоцитов (до 20 000/мкл и ниже). Механизм развития этого крайне редкого осложнения до сих пор не изучен. Рефрактерность пациентов к переливанию тромбоцитов развивается крайне редко при повторных переливаниях препаратов крови, содержащих тромбоциты. При этом уровень тромбоцитов у больных остается неизменно низким, несмотря на поступление донорских кровяных пластинок.

Аутоиммунные тромбоцитопении связаны с преждевременной гибелью тромбоцитов в результате действия антител и иммунных комплексов, выработанных к тромбоцитам собственного организма. При этом различают первичные и вторичные аутоиммунные тромбоцитопении. К первичным относят острую и хроническую идиопатическую аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру. Ко вторичным – множество заболеваний, при которых возникают аутоантитела к кровяным пластинкам: злокачественные опухоли лимфоидной ткани; приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия; системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани; вирусные инфекции. Отдельно, как правило, выделяют аутоиммунные тромбоцитопении, ассоциированные с приемом медицинских препаратов (ампициллин; аспирин; пенициллин; бисептол; рифампицин; гепарин; героин; морфин; цефалексин и др.). Для такой патологии характерна выраженная геморрагическая сыпь. Заболевание самоизлечивается при отмене препарата.

Неиммунные причины разрушения тромбоцитов. Прежде всего, повышенное разрушение тромбоцитов может происходить при патологиях, связанных с нарушением состояния внутренней выстилки сосудов, таких как: пороки сердца; постоперационные изменения; выраженный атеросклероз; поражение сосудов метастазами. Тромбоцитопения потребления развивается при синдроме внутрисосудистого свертывания, при ожоговой болезни, при длительном пребывании в условиях повышенного атмосферного давления или гипотермии. Снижение количества тромбоцитов также может наблюдаться при сильной кровопотере и массивных трансфузиях.

Нарушение распределения тромбоцитов. В норме от 30 до 45% активных тромбоцитов кровяного русла находятся в селезенке, которая является своеобразным депо кровяных пластинок. При повышении потребности в тромбоцитах кровяные пластинки выходят из депо в кровь. При заболеваниях, сопровождающихся значительным увеличением селезенки, количество тромбоцитов, находящихся в депо, значительно увеличивается, и в отдельных случаях может достигать 80-90%. При длительной задержке тромбоцитов в депо происходит их преждевременное разрушение. Со временем тромбоцитопения распределения переходит в тромбоцитопению разрушения. Чаще всего такого рода тромбоцитопения происходит при следующих заболеваниях: цирроз печени с развитием портальной гипертензии; онкологические заболевания системы крови; инфекционные заболевания. При значительном увеличении селезенки развивается панцитопения, а тромбоциты становятся более мелкими, что помогает в диагностике.

Классификация тромбоцитопении по механизму развития неудобна по той причине, что при многих заболеваниях задействовано несколько механизмов развития тромбоцитопении. Так, тромбоцитопения при алкоголизме обусловлена непосредственным угнетающим влиянием алкоголя на костный мозг с развитием гипоплазии мегакариоцитарного ростка, а также нарушением образования тромбоцитов из клеток-предшественниц. В случае развития алкогольного цирроза печени с портальной

гипертензией возникает спленомегалия, приводящая к тромбоцитопении перераспределения. В случае злокачественных опухолей причиной тромбоцитопении может быть: вытеснение мегакариоцитарного ростка опухолевыми клетками; угнетение костного мозга токсинами; образование аутоантител к тромбоцитам с развитием иммунной тромбоцитопении разрушения; увеличение селезенки с возникновением тромбоцитопении перераспределения. Тромбоцитопения является одним из ранних признаков ВИЧ-инфекции. При этом снижение количества тромбоцитов вызывается как непосредственным угнетающим влиянием вирусов на клетки мегакариоцитарного ростка, так и аутоиммунными реакциями. При тяжелых инфекционных осложнениях - на стадии развернутого СПИД и увеличения селезенки с развитием тромбоцитопении перераспределения. Недостатки патогенетической классификации учтены при разработке более простых вариантов.

Таким образом, все тромбоцитопении разделяются на первичные и вторичные. К первичным относят самостоятельные патологии, а ко вторичным – те случаи, когда тромбоцитопения является осложнением основного. Кроме того, различают врожденные и приобретенные тромбоцитопении.

Симптомы. Независимо от причины возникновения тромбоцитопении, снижение количества кровяных пластинок в крови проявляется следующими симптомами: склонность к внутрикожным кровоизлияниям (пурпура); кровоточивость десен; обильные менструации у женщин; носовые кровотечения; желудочно-кишечные кровотечения; кровоизлияния во внутренние органы. Следует отметить, что перечисленные симптомы неспецифичны, и могут проявляться также при других патологиях. Например, при тромбоцитопатиях (продукции дегенеративных тромбоцитов), при заболеваниях сосудов микроциркуляторного русла, в том числе связанных с авитаминозом С (цинга). Поэтому о тромбоцитопении можно говорить лишь в тех случаях, когда геморрагический синдром сопровождается снижением количества тромбоцитов в крови.

Степени тромбоцитопении. Выраженность симптомов тромбоцитопении зависит от степени снижения уровня тромбоцитов в крови. Так, если их концентрация в крови превышает 30 000 – 50 000/мкл, то заболевание может протекать субклинически. В таких случаях возможно появление склонности к носовым кровотечениям, длительным и обильным месячным у женщин, а также к образованию внутрикожных кровоизлияний при незначительных повреждениях. Так что легкую степень заболевания нередко обнаруживают случайно, при проведении планового обследования или исследования картины крови по поводу каких-либо других заболеваний. При тромбоцитопении средней тяжести (20 000 – 30 000/мкл) появляется характерная геморрагическая сыпь – пурпура, которая представляет собой множественные мелкие кровоизлияния на коже и видимых слизистых оболочках, возникающие самопроизвольно. Если уровень тромбоцитов в крови падает ниже 20 000/мкл, то возможно развитие тяжелых желудочно-кишечных кровотечений и кровоизлияний во внутренние органы.

Диагностика. Прежде всего, при подозрении на тромбоцитопению необходимо сделать общий анализ крови для определения количества клеточных элементов и верификации диагноза тромбоцитопения. Затем необходимо провести общее обследование, позволяющее исключить вторичные тромбоцитопении. Многие заболевания, протекающие с тромбоцитопенией, имеют достаточно яркие симптомы, поэтому дифференциальная диагностика в таких случаях не представляет большого труда.

Это касается, в первую очередь, тяжелых онкологических патологий, системных заболеваний соединительной ткани, цирроза печени и т.п. В некоторых случаях поможет тщательный сбор анамнеза (искусственные клапаны сердца, посттрансфузионные осложнения). Однако нередко необходимо проведение дополнительных исследований. Для диагноза первичной идиопатической аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры необходимы следующие критерии: уменьшение количества тромбоцитов (меньше 150 000/мкл) при отсутствии иных отклонений в общем анализе крови; отсутствие клинических или лабораторных отклонений у ближайших родственников; нормальное или повышенное содержание мегакариоцитов в красном костном мозге; отсутствие клинических и лабораторных признаков других заболеваний; обнаружение антитромбоцитарных антител; эффективность кортикостероидной терапии.

Дифференциальная диагностика первичной тромбоцитопении и анемии, осложнившейся тромбоцитопенией. Определенные сложности могут возникнуть при дифференциальной диагностике тяжелых форм идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и апластической анемии. Дело в том, что при тяжелом течении ИТП развивается выраженная постгеморрагическая анемия, и происходит истощение красного костного мозга, так что клиническая картина во многом напоминает апластическую анемию. Некоторую помощь окажет общий анализ крови: эритроциты при выраженной постгеморрагической анемии малых размеров - гипохромны. Однако точная постановка диагноза возможна лишь при исследовании костного мозга. Для апластической анемии характерно резкое снижение количества всех клеток-предшественниц в миелограмме. Тяжелая железодефицитная анемия нередко приводит к тромбоцитопении. В таких случаях также нелегко поставить диагноз: то ли врач имеет дело с тяжелой ИТП, приведшей к постгеморрагической железодефицитной анемии, то ли речь идет о случае тяжелой железодефицитной анемии, осложнившейся тромбоцитопенией. В таких случаях важно правильно собрать анамнез и провести дополнительные исследования.

При исследовании количества тромбоцитов следует также учитывать возможность ЭДТА-ассоциированной агрегации тромбоцитов, которая может приводить к т.н. псевдотромбоцитопении. При микроскопическом исследовании мазка крови видны агрегаты тромбоцитов.

Тромбоцитопатии представляют собой обширную группу заболеваний, возникающих в результате качественной неполноценности и нарушения функции кровяных пластинок. Данная патология является довольно распространенной. Именно с ней связано большинство кровоизлияний, менструальных кровотечений неясного происхождения, десневых и носовых кровотечений, продолжительных подтеканий крови после удаления зубов, при порезах. Такая кровоточивость при сниженном или нормальном содержании тромбоцитов в крови и малоизмененной коагулограмме всегда должна наводить врача на мысль о качественной неполноценности кровяных пластинок.

Помимо наследственных форм, часто встречаются всевозможные вторичные нарушения функции тромбоцитов, обусловленные гемобластозами, болезнями печени и почек, токсическими и лекарственными воздействиями, массивными переливаниями крови, ДВС-синдромом, активизацией фибринолиза и многими другими причинами.

Распознавание и дифференцировка тромбоцитопатии базируются на комплексном исследовании гемостаза, функций кровяных пластинок, оценке содержания в них и

реакции освобождения тромбоцитарных факторов и гранул, определении числа, размера, морфологии и ряда других свойств этих клеток, а также мегакариоцитов.

Многие из тромбоцитопатий могут сопровождаться более или менее выраженной тромбоцитопенией, а также снижением активности фактора 3 этих клеток. Оба эти нарушения отражаются в диагнозе.

Иногда трудно установить последовательность тромбоцитопатий и тромбоцитопении в формулировке диагноза, т. е. какое из представленных нарушений является преобладающим. Для правильной постановки диагноза для врача существуют следующие положения.

1. К тромбоцитопатиям относятся все нарушения гемостаза, при которых в процессе клинического обследования определяются стабильные (в случае наследственно обусловленной патологии - генетически обусловленные) нарушения тромбоцитов функционального, морфологического и биохимического характера, которые не проходят даже в случае нормализации числа тромбоцитов в единице объема крови.
2. Тромбоцитопатии характеризуются тем, что клинические проявления геморрагического синдрома не соответствуют степени тромбоцитопении.
3. Патология тромбоцитов, имеющая наследственный характер, т. е. обусловленная генетическими изменениями, как правило, причисляется к тромбоцитопатиям, что имеет особое значение в случае сочетания патологии кровяных пластинок с другими врожденными дефектами, такими как альбинизм, дисплазия соединительной ткани, аномалии других кровяных клеток, ферментопатии.
4. Тромбоцитопатия является вторичной в том случае, если качественные изменения кровяных пластинок непостоянны, неоднородны и исчезают на фоне излечения тромбоцитопении. Любые нарушения функции тромбоцитов на фоне патологии иммунитета рассматриваются как вторичные.

Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатий. Развернутые формы без существенного нарушения «реакции освобождения». Тромбастения Гланцманна. Впервые заболевание было описано в 1918 г. как наследственное, передающееся по аутосомно-рецессивному или доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью. Представляет собой геморрагический диатез, при котором отмечается удлинение времени кровотечения, а также полное отсутствие или резкое снижение интенсивности ретракции кровяного сгустка на фоне практически нормального содержания кровяных пластинок в единице крови.

Основную роль в происхождении тромбастении Гланцманна играет наследственный дефицит гликопротеидов II и IIIa в оболочках кровяных пластинок, в результате чего нарушается их взаимодействие с агентами, вызывающими агрегацию. Образование в кровяных пластинках тромбосана при болезни Гланцманна не нарушено. Содержание в тромбоцитах фибриногена очень различно. Это, так же как и неоднородность некоторых других характеристик, послужило основанием для выделения двух подвидов тромбастении – со сниженным (I тип) и нормальным (II тип) содержанием фибриногена в кровяных пластинках.

Клинические проявления. У больных на коже характерны мелкие кровоизлияния, синяки. Геморрагический синдром заметно более выражен в детском и юношеском возрасте и у лиц женского пола, что создает впечатление о большой частоте тромбастении

у женщин, хотя дисфункция тромбоцитов в семьях с этой болезнью встречается одинаково часто у лиц обоих полов.

Наибольшую проблему представляют маточные кровотечения, которые в ряде случаев принимают затяжной характер, приводя к потере довольно большого объема крови, к тяжелой постгеморрагической анемии и геморрагическому коллапсу. Серьезную опасность таят в себе кровоизлияния в сетчатку глаза, в мозг и его оболочки.

Постановка диагноза основывается на выявлении нарушений адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, нарушений микроциркуляторного гемостаза и ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании кровяных пластинок в крови, их величине, отсутствии видимых морфологических и ультраструктурных изменений.

Все параметры коагуляционного гемостаза при тромбастении Гланцманна остаются нормальными; содержание в плазме фактора 3 тромбоцитов и его освобождение не нарушаются. Исключение составляет крайне редкая форма - тромбопатическая тромбастения, впервые описанная И. М. Франком в 1956 г. При этом заболевании снижена активность фактора 3 тромбоцитов. Количественное определение выявляет дефицит и снижение освобождения фактора 3.

Эссенциальная атромбия впервые описана в 1954 г. По наследованию основным параметрам нарушения функции тромбоцитов и клинике данная патология близка к тромбастении Гланцманна. От тромбастении эссенциальная атромбия отличается неполным нарушением агрегационных функций кровяных пластинок. Ретракция сгустка сохранена, содержание актинина в клеточной мембране нормально или немного снижено, сохранена способность тромбоцитов закрепляться на фибрине.

Помимо указанных выше тромбоцитопатий, есть ряд других форм с нарушением всех основных агрегационных функций без существенного ослабления «реакции освобождения» плотных гранул и их компонентов.

Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения «реакции освобождения». *Парциальная дизагрегационная тромбоцитопатия с изолированным нарушением коллаген-агрегации.* Заболевание впервые описано в 1967 г. Дисфункция тромбоцитов характеризуется отсутствием слипания кровяных пластинок, «реакция освобождения» не нарушена, патологии свертывающей системы крови не выявляется. Морфологически тромбоциты не изменены, нарушение их функции не устраняется добавлением нормальной плазмы и антигемофильной плазмы, чем данное заболевание отличается от легкой формы болезни Виллебранда и синдрома Бернара-Сулье. Наследуется заболевание по аутосомно-доминантному типу.

Болезнь проявляется кровоточивостью с раннего детского возраста; наиболее часты пятнистые кровоизлияния на коже, синяки, появляющиеся спонтанно или при самой легкой травме, кровоизлияния в слизистые оболочки, десневые, носовые и маточные кровотечения. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, а также кровотечения при операциях, в родах. Выраженность геморрагического синдрома очень различная. Время кровотечения зачастую удлинено.

Аномалия Мея-Хегглина представляет собой редкую аномалию кровяных пластинок, наследуемую по аутосомно-доминантному типу. При данной патологии тромбоциты увеличиваются в размерах, достигая в диаметре 67 мкм и более. По своей морфологии они очень напоминают тромбоциты при аномалии Бернара-Сулье. У большинства больных бывает постоянная или перемежающаяся тромбоцитопения (чаще

легкая или умеренная, но в отдельных случаях доходящая до $810 \pm 109/\mu\text{л}$). Геморрагические явления отмечаются не у всех больных. Установлено, что непосредственной причиной развития тромбоцитопении при рассматриваемой патологии является недостаточное образование тромбоцитов в костном мозге. Время кровотечения нормальное или удлиняется.

Таким образом, аномалию Мея-Хегглина диагностируют на основании тромбоцитопении и гигантских тромбоцитов, доминантного наследования гематологических дефектов. Геморрагический синдром при аномалии Мея-Хегглина в большинстве случаев слабо выражен или отсутствует. Он больше коррелирует с тромбоцитопенией, а не с дисфункцией кровяных пластинок. Прогноз благоприятен.

Дизагрегационные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения».

К этой важной группе наследственных дизагрегационных тромбоцитопатии относится ряд заболеваний и синдромов с отсутствием или очень резким ослаблением дегрануляции тромбоцитов и «реакции освобождения» тромбоцитарных факторов в процессе взаимодействия кровяных пластинок с агрегирующими агентами – коллагеном, малыми дозами АДФ и адреналином.

Первые описания наследственных тромбоцитопатии, обусловленных нарушением «реакции освобождения», были опубликованы в 1967 г. Были четко представлены основные критерии диагностики рассматриваемых нарушений гемостаза, в результате чего их распознавание стало общедоступным. В последующие годы в литературе появилось большое число сообщений о таких тромбоцитопатиях, причем отдельные авторы наблюдали многие десятки и даже сотни больных. Эти данные не оставляют сомнения в том, что тромбоцитопатии, обусловленные нарушениями «реакции освобождения», принадлежат к числу наиболее массовых и повсеместно распространенных геморрагических диатезов и с ними связана большая часть «необъяснимых» форм кровоточивости - от легкого появления мелких кровоизлияний до упорных десневых, носовых и маточных кровотечений.

Однако диагностика наследственных нарушений «реакции освобождения» (они передаются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу) требует тщательного исключения многочисленных приобретенных форм такой же патологии, в первую очередь обусловленных лекарственными средствами. Выраженность и продолжительность действия этих лекарств на функцию тромбоцитов неодинаковы, что нужно учитывать врачу при проведении сравнительной диагностики. Так, например, ацетилсалициловая кислота блокирует «реакцию освобождения» необратимо, в связи с чем эффект ее однократного приема сохраняется до того момента, когда в кровотоке уже значительная часть поврежденных тромбоцитов заменится новыми. Приблизительно таковы же последствия приема индометацина. Нарушения, вызванные карбенициллином, устраняются еще позже - через 10-12 дней. Это заставляет предположить, что указанный антибиотик повреждает не только циркулирующие тромбоциты, но и мегакариocyты.

Наследственные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» неоднородны по механизму развития. Об этом говорит биохимическое исследование тромбоцитов, выявляющее у разных групп больных неоднотипные изменения в составе ферментов, а также разное сочетание всех этих нарушений с другими генетическими дефектами, в первую очередь с альбинизмом. Клинически все тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» протекают однотипно и сопровождаются более или

менее выраженной микроциркуляторной кровоточивостью. Преобладают легкие и латентные формы заболевания; часты мало- и моносимптомные варианты с кровотечениями 1-2 локализаций.

Болезни и синдромы недостаточного накопления или хранения. В эту группу включаются наследственные тромбоцитопатии, при которых нарушение функции кровяных пластинок обусловлено их неспособностью накапливать, а следовательно, и выделять при осуществлении гемостаза АТФ плотные гранулы I и II типа, серотонин, адреналин, фактор 4 и другие вещества. Поскольку все эти вещества хранятся в гранулах и секретируются вместе с ними, то при болезнях «недостаточного накопления» с помощью электронной микроскопии выявляется резкое уменьшение числа или даже полное отсутствие в цитоплазме тромбоцитов плотных гранул I и II типов. Указанные формы патологии иногда обозначаются как болезни отсутствия гранул.

В настоящее время можно выделить следующие группы и формы:

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец I типа и их компонентов (АДФ, серотонина, адреналина). Нарушения тромбоцитарного гемостаза при этих формах аналогичны регистрируемым при неполноценной «реакции освобождения». Главными признаками, позволяющими отличить болезни «нарушенного накопления» от нарушений «реакции освобождения», являются следующие:

1) при болезнях нарушенного накопления в тромбоцитах резко уменьшено содержание АДФ, серотонина и адреналина, что можно установить при определении этих веществ специальными методиками;

2) при нарушениях «реакции освобождения» содержание перечисленных веществ в клетках остается нормальным. При болезнях нарушенного накопления, наоборот, резко уменьшено содержание всех данных веществ.

Все болезни накопления делятся на формы без альбинизма и с альбинизмом.

Формы без альбинизма включают несколько разновидностей. При этой форме патологии тромбоцитов часто выявляется легкая или умеренная тромбоцитопения с почти полным отсутствием в крови популяции кровяных пластинок. К этой подгруппе относится большая часть ранее описанных тромбоцитопатических тромбоцитопений.

При болезнях нарушенного накопления содержание в миелограмме мегакариоцитов остается нормальным, но существенно нарушены структура этих клеток и процесс отшнуровки от них тромбоцитов. В мегакариоцитах обнаруживаются нарушение созревания гранул, задержка развития эндоплазматических мембран, аномальное распределение гликогена, малое количество пузырьков в аппарате Гольджи. В некоторых случаях болезни нарушенного накопления сочетаются с накоплением в тромбоцитах серого пигмента, выявляемого при специальной окраске мазков. Это так называемый синдром «серых тромбоцитов».

Для большинства рассматриваемых форм характерно аутосомно-доминантное наследование, причем связанное с группой крови 0.

Геморрагический синдром при болезнях нарушенного накопления такой же, как и при синдромах с нарушением «реакции освобождения». Он несколько более выражен при сопутствующей тромбоцитопении.

Формы с альбинизмом. Из данной группы болезней накопления раньше остальных был выявлен и более подробно изучен *синдром Херцманского Пудлака*. Данный синдром включает в себя сочетание геморрагического диатеза, патологии пигментного обмена и

накопления в кроветворных клетках костного мозга особого пигмента. Рассматриваемое заболевание возникает, как правило, на фоне патологии накопления плотных гранул в тромбоцитах. Как и при других болезнях накопления, дисфункция тромбоцитов при этом синдроме проявляется нарушением различных видов агрегации, низким накоплением в этих клетках АТФ, АДФ, серотонина, почти полным отсутствием гранул высокой плотности. Количество тромбоцитов остается, как правило, нормальным, ретракция кровяного сгустка не снижается. Время кровотечения, как и при всех других тромбоцитопатиях, часто бывает удлинённым.

Наследуется синдром Хержманского-Пудлака аутосомно-доминантно. Связь дисфункции тромбоцитов с альбинизмом указывает на их генетическую общность или сцепленность генов, мутация которых определяет эти нарушения. Кровоточивость при рассматриваемом синдроме обычно умеренная, не представляет серьезной опасности. Синдром Хержманского-Пудлака наблюдается и у лиц без альбинизма, в семьях с этим синдромом кровоточивость и дисфункция тромбоцитов иногда выявляются и у не альбиносов. К болезням нарушенного накопления без альбинизма нужно относить лишь такие случаи, при которых альбинизма нет ни у самого больного, ни у его родственников.

Имеются и некоторые другие различия между болезнями накопления у альбиносов и неальбиносов. Тромбоцитопения встречается очень редко у альбиносов и гораздо чаще у неальбиносов. В тромбоцитах альбиносов гораздо меньше гранул высокой плотности и серотонина, у них резко снижен уровень пероксидазы липидов в тромбоцитах (в 510 раз ниже нормы). У больных-неальбиносов он нормальный. Бывает отложение патологического пигмента в клетках костного мозга больных-альбиносов. Все это позволяет считать указанные формы болезней накопления разными заболеваниями.

К редко встречающимся генетически обусловленным формам относится синдром нарушения хранения плотных гранул с тромбоцитопенией и отсутствием лучевой кости, или так называемый ТАР-синдром, при котором также иногда наблюдается альбинизм.

Синдром Чедиака-Хигаси - сложное генетически обусловленное заболевание, при котором кровоточивость и дисфункция тромбоцитов сочетаются с резко сниженной резистентностью к инфекциям, патологией лейкоцитов, диспигментацией кожи и глазным альбинизмом. Заболевание впервые описали А. М. Чедиак в 1952 г. и О. Хигаси в 1954 г. как аутосомно-рецессивно наследуемую семейную аномалию гранулоцитов и тромбоцитов. Характерны нейтропения, деформация и малые размеры ядер клеток. Направленное движение и фагоцитарная активность гранулоцитов резко снижены. Из-за недостаточности неспецифического иммунитета отмечается высокая чувствительность к инфекциям - постоянно обостряющиеся отиты, легочные заболевания, тонзиллиты, гнойничковые поражения кожи и т. д. Часто выявляются распространенное увеличение подкожных лимфатических узлов и увеличение печени и селезенки. Нередко наблюдается гипохромная анемия. Пигментация кожи лица, туловища и конечностей - неравномерная из-за неправильного распределения меланоцитов, радужка прозрачна, с красноватым оттенком, часты хориоретиниты, фотофобия, нистагм.

Исследование тромбоцитов выявляет нарушение хранения и освобождения биологически активных веществ, малое содержание в кровяных пластинках плотных гранул, нарушение агрегации под влиянием различных веществ.

Геморрагический синдром проявляется мелкими кровоизлияниями, синяками и носовыми кровотечениями, но на поздних стадиях болезни возможны обильные

желудочно-кишечные кровотечения. Прогноз неблагоприятен. Больные умирают в возрасте до 10 лет от инфекционных заболеваний, осложненных кровотечениями и анемией. Витаминотерапия и у-глобулины малоэффективны. Помимо перечисленных выше форм патологии, дефицит плотных гранул служит составной частью более сложных тромбоцитарных нарушений при синдромах Вискотта -Олдрича, Элерса - Данло, а также при некоторых других тромбоцитопатиях.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец II (белкового) типа. Первое упоминание о геморрагическом диатезе, возникающем на фоне нарушения не только АДФ, но и фактора 4 (антигепаринового фактора) тромбоцитов, относится к 1974 г. У наблюдавшегося врачом больного имелся выраженный геморрагический диатез на фоне патологии тромбоцитов. На основании этих данных автор предположил, что фактор 4 хранится в плотных гранулах, хотя в то время было еще не известно о существовании двух типов плотных гранул – небелковых, содержащих АТФ, АДФ, серотонин и т. д., и белковых, в составе которых обнаружены фактор 4, его белковый носитель и другие белки.

В 1977 г. впервые было представлено хорошо документированное описание тромбоцитопатии, обусловленной дефицитом белковых гранул. У больного выявлены уменьшение этих гранул в цитоплазме кровяных пластинок и одновременно нарушение хранения в них ряда специфических белков - компонентов этих гранул - фактора 4.

Тромбоцитопатии с преимущественным нарушением адгезивности и агрегации тромбоцитов. Наследственные формы плазменного происхождения. Указанную группу геморрагических диатезов составляют многообразные модификации болезни Виллебранда, а также синдром Виллебранда - Юргенса. Характерной чертой наследственных форм является нарушение на различных уровнях и в разных звеньях системы гемостаза. Нарушение функции тромбоцитов носит вторичный характер, оно обусловлено дефицитом VIII фактора свертывания крови (фактор Виллебранда). При дефиците данного фактора нарушается прилипание тромбоцитов. На поверхности тромбоцитов фактор Виллебранда фиксируется путем соединения со специальным рецептором. Поскольку в основе болезни Виллебранда лежит дефицит антигемофилического белкового комплекса, ее подробная характеристика приведена вслед за описанием гемофилии. Здесь представлена краткая сводка данных об основных проявлениях нарушения функции тромбоцитов при этом заболевании. Выраженное удлинение времени кровотечения сочетается при болезни Виллебранда со снижением способности тромбоцитов к прикреплению к чему-либо. Все перечисленные нарушения функции тромбоцитов устраняются нормальной бестромбоцитарной плазмой, а также введением концентрата фактора Виллебранда. Отмытые тромбоциты здоровых людей не агрегируют под влиянием специальных веществ, если их поместить в плазму больного с тяжелой формой болезни Виллебранда. По выраженности этого нарушения судят о том, насколько снижена концентрация фактора Виллебранда в плазме обследуемого больного.

У здоровых людей антиген фактора Виллебранда обнаруживается как в клетках эндотелия, так и в тромбоцитах. При болезни Виллебранда содержание этого антигена резко снижено не только в плазме и на оболочках тромбоцитов, но и внутри клетки. Агрегация тромбоцитов, а также «реакция освобождения» при болезни Виллебранда не подвержены закономерным нарушениям и чаще всего остаются нормальными. Размеры, масса и структура тромбоцитов при болезни Виллебранда не нарушаются.

При синдроме Виллебранда-Юргенса дополнительно к перечисленным выше патологическим сдвигам выявляется значительное снижение прокоагулянтной активности кровяных пластинок (способности принимать участие в свертывании крови), не устраняемое введением нормальной плазмы.

Наследственные формы тромбоцитарного генеза. Геморрагическая тромбоцитодистрофия, или макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье. Встречается это заболевание сравнительно редко, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Непосредственной причиной развития у больного геморрагического диатеза является первичное нарушение мегакариоцитов и тромбоцитов.

Патология указанных клеток проявляется рядом характерных признаков, наиболее значимыми из которых являются увеличение размера тромбоцитов, диаметр которых может достигать 6-8 мкм; умеренная тромбоцитопения; отсутствие в структуре мембраны предшественников тромбоцитов и самих тромбоцитов, определенного вещества, взаимодействующего с комплексом «фактор Виллебранда - фактор VIII». Продолжительность жизни тромбоцитов несколько укорочена, из-за чего нередко наблюдается умеренная тромбоцитопения.

Клиника. Кровоточивость синячкового типа от сравнительно легкой и латентной до тяжелой и даже фатальной. Эти различия никак не коррелируют с наличием или отсутствием тромбоцитопении и ее выраженностью (количество тромбоцитов в крови редко бывает ниже 100 Ч 10⁹/л), но зависят от содержания гигантских кровяных пластинок: чем их процент больше, тем тяжелее и опаснее геморрагический диатез.

При тяжелых формах болезни кровоточивость часто возникает уже при рождении и в раннем детском возрасте. При формах средней тяжести геморрагические явления возникают позже, они легче, но менструальные кровотечения, особенно ювенильные, могут быть настолько обильными и трудно поддающимися лечению, что по жизненным показаниям врачам приходится прибегать к удалению матки.

При легких формах болезни геморрагические явления еще менее выражены и нередко имеют лишь одну локализацию. Но и при таких легких формах периодически возникают обильные кровотечения. Серьезную проблему представляют, в частности, ювенильные меноррагии и кровотечения в родах.

Диагноз устанавливают по наличию в крови мегатромбоцитов; по резко сниженной способности тромбоцитов к прилипанию при нормальной «реакции освобождения»; отсутствию или резкому ослаблению агрегации тромбоцитов, которое не устраняется после добавления донорской плазмы или концентрата VIII фактора свертывания крови, резкому нарушению агрегации тромбоцитов под влиянием фактора VIII.

Сравнивают аномалию Бернара-Сулье прежде всего с болезнью Виллебранда, при которой обнаруживается сходная дисфункция тромбоцитов, и с аномалией Мея-Хегглина, характеризующейся гигантским размером тромбоцитов.

При болезни Виллебранда и аномалии Бернара-Сулье выявляются однотипные нарушения агрегации и адгезивности тромбоцитов, однако происхождение этих нарушений совершенно различно. При болезни Виллебранда они обусловлены дефицитом в плазме фактора Виллебранда и поэтому устраняются добавлением нормальной плазмы, а при аномалии Бернара-Сулье дефектны сами тромбоциты и они не взаимодействуют с фактором Виллебранда, так как лишены необходимых для этого рецепторов. Ненормальность тромбоцитов при аномалии Бернара - Сулье хорошо маркирована и легко

распознается по гигантскому размеру этих клеток, тогда как при болезни Виллебранда размеры, масса и структура пластинок остаются нормальными.

Четко разграничиваются рассматриваемые заболевания и по агрегации тромбоцитов под влиянием «бычьего» фактора VIII, как известно, способного агрегировать тромбоциты человека без участия дополнительных реагентов. При болезни Виллебранда «бычий» фактор VIII вызывает нормальную агрегацию, поскольку на кровяных пластинках имеются рецепторы, фиксирующие комплекс «фактор Виллебранда - фактор VIII». При аномалии Бернара-Сулье этот вид агрегации из-за отсутствия на тромбоцитах рецепторов для указанного комплекса не регистрируется или резко ослаблен.

Начальный этап свертывания крови нарушен в той или иной степени при обоих рассматриваемых заболеваниях, что отчетливо выявляется при проведении специфических проб. При болезни Виллебранда это нарушение обусловлено в основном более или менее выраженным снижением активности фактора VIII, что сближает это заболевание по некоторым чертам с гемофилией, а при аномалии Бернара-Сулье - нарушением фиксации на тромбоцитах и замедлением активации факторов свертывания крови VIII, V и IX.

Сложные дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими врожденными и наследственными аномалиями. Ранее описывались наследственные формы патологии тромбоцитов, генетически связанные с другими аномалиями клеток крови, иммунитета, пигментного обмена, свертывающей системы крови, скелета. К числу подобных форм также относят некоторые заболевания и синдромы, при которых дисфункция тромбоцитов сложна и не всегда однотипна, вследствие чего эти нарушения нельзя включить ни в одну из ранее описанных групп.

Синдром Вискотта - Олдрича - наследственное заболевание в виде сочетания геморрагического диатеза, обусловленного тромбоцитопатией и тромбоцитопенией, белковой, иммунной неполноценности, повышенной восприимчивости к инфекции и раннего появления экземы. Наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой. Геморрагический синдром проявляется рано, может преобладать в клинической картине и быть причиной смерти больных. Характерны кровоизлияния в кожу, кровотечения из слизистых оболочек, в том числе обильные желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг и его оболочки. Кровоточивость обусловлена тромбоцитопенической тромбоцитопатией. Ее определяет тромбоцитопения, характеризующаяся сниженной продукцией кровяных пластинок в костном мозге, при этом количество тромбоцитов находится в пределах от $30 \times 10^9/\text{л}$ до $140 \times 10^9/\text{л}$. Однако возможны периодические снижения данного показателя до $10-30 \times 10^9/\text{л}$. Дисфункция тромбоцитов при синдроме Вискотта-Олдрича наиболее близка к болезням нарушенного накопления или хранения, она включает в себя черты и других видов патологии кровяных пластинок - нарушения «реакции освобождения» и сниженной адгезивности к субэндотелию и коллагену. Прогноз заболевания обычно неблагоприятен. Как правило, больные умирают в детском возрасте вследствие кровотечений и кровоизлияний либо инфекционных заболеваний. Кровотечения купируют переливанием тромбоцитной массы.

ДВС-синдром - наиболее распространенный вид патологии гемостаза. Его основой является генерализованное свертывание крови в сосудах микроциркуляторного русла с образованием большого количества микротромбов и агрегатов кровяных клеток. При этом происходит блокировка нормального кровообращения в большинстве органов и систем,

приводящая к развитию в них глубоких дистрофических изменений. Вслед за интенсивным свертыванием крови развиваются гипокоагуляция, тромбоцитопения и геморрагии. Синдром возникает при самых разнообразных заболеваниях, всегда приводя к потере жидкостных свойств крови и нарушению ее циркуляции в капиллярах, что несовместимо с нормальной жизнедеятельностью организма. Вместе с тем тяжесть, распространенность и скорость развития ДВС-синдрома очень разнообразны - от молниеносных смертельных форм до латентных и затяжных, от генерализованного свертывания крови до региональных и органых тромбогеморрагий.

Частота ДВС-синдрома при разных видах патологии неоднородна. При одних заболеваниях и воздействиях он возникает обязательно и становится неотъемлемой частью патологического процесса, при других встречается реже. Чаще ДВС-синдром вызывают следующие патологические процессы и воздействия:

1. Генерализованные инфекции и септические состояния, в т. ч. при абортах, в родах, при длительной катетеризации сосудов. При септическом шоке острый ДВС-синдром бывает всегда. С инфекциями связано большинство случаев ДВС-синдрома у новорожденных.
2. Все виды шока. При этом степень тяжести рассматриваемого синдрома находится в прямо пропорциональной зависимости от выраженности и продолжительности шокового состояния.
3. Оперативные вмешательства, являющиеся особо травматичными для больного. Кровотечения, коллапс массивные переливания крови учащают ДВС-синдром.
4. ДВС-синдромом сопровождаются любые терминальные состояния.
5. ДВС-синдром всегда развивается в том случае, если у больного возникает острый внутрисосудистый гемолиз, в том числе при несовместимых трансфузиях.
6. Акушерская патология, в частности предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты или ручное ее отделение, закупорка сосудов матки околоплодными водами, внутриутробная смерть плода.

Патогенез. Основой формирования синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания является активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза разнообразными факторами эндогенного происхождения: тканевой тромбопластин, продукты распада тканей и форменных элементов крови, фрагменты поврежденного эндотелия сосудов. В механизме ДВС-синдрома играют немаловажную роль следующие экзогенные факторы, активирующие систему гемостаза: бактерии и вирусы, лекарственные препараты и др. Центральное место в развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания отводится чрезмерному синтезу в сосудистом русле тромбина, а также истощению противосвертывающей системы крови. Появление тромбина в циркуляции - необходимое условие трансформации фибриногена в фибрин и «склеивания» форменных элементов крови.

В большинстве случаев диссеминированного внутрисосудистого свертывания инициатором патологического процесса выступает тканевой тромбопластин. В комплексе с VII фактором свертывания крови он способствует активации X фактора. Тканевой тромбопластин поступает в кровоток из поврежденных и подвергающихся распаду тканей, что имеет место при травмах, операциях, некрозе и деструкции тканей бактериального происхождения, в процессе родов вместе с околоплодной жидкостью. При участии активированных тромбоцитов тканевой тромбопластин может продуцироваться также

поврежденным эндотелием сосудов при иммунных и иммунокомплексных поражениях, повреждении эндотелия токсинами, продуктами гемолиза.

В процессе прогрессирования ДВС-синдрома нарастает снижение содержания в крови основного физиологического антикоагулянта, которым является антитромбин III. Данное вещество расходуется на инактивацию факторов свертывания. Аналогичным образом расходуются компоненты системы фибринолиза.

Кровоточивость при ДВС-синдроме обусловлена нарушением свертываемости крови, агрегацией и интенсивной убылью из кровотока наиболее полноценных тромбоцитов, блокадой оставшихся тромбоцитов. Кровотечения при ДВС-синдроме часто приостанавливаются или купируются переливанием концентратов тромбоцитов.

Механизм развития и тяжесть ДВС-синдрома зависят от нарушения микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. Постоянными спутниками ДВС-синдрома являются шоковое легкое, острая почечная недостаточность и другие органические нарушения. Их развитие связано с массивной блокадой микроциркуляторного русла сгустками, образующимися тромбами, стазом клеток крови вследствие сдвигов реологических свойств крови и гемодинамики, набуханием эритроцитов.

Симптомы ДВС-синдрома. ДВС-синдром может быть острым, обостряющимся, затяжным и скрытым. При всех этих вариантах, особенно при остром, возможны повторные переходы от тромботических осложнений к геморрагическим, и наоборот.

Стадии. I стадия - гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов. II стадия - переходная. Отмечается нарастающая коагулопатия с тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих тестах на свертываемость. III стадия - стадия глубокой гипокоагуляции. В этой стадии способность крови к свертыванию может полностью утрачиваться. IV стадия - восстановительная. В случае неблагоприятного прогноза формируются разнообразные осложнения, приводящие к летальному исходу.

Практически более удобно пользоваться следующими важнейшими показателями:

1) состояние системы гемостаза, которое определяется по общим коагуляционным тестам; по содержанию растворимого фибрина и продуктов распада фибриногена в плазме; по содержанию в крови тромбоцитов и их агрегатов с ориентировочной оценкой функции клеток; по уровню антитромбина III; по резерву плазминогена и его активаторов; по выявлению неполноценности свертывания при записи тромбоэластограммы; по способности плазмы больного ускорять или тормозить свертывание и формирование сгустка в тромбоэластограмме нормальной крови или плазмы;

2) наличие, выраженность и локализация тромбозов и кровотечений;

3) выраженность и продолжительность гемодинамических нарушений с учетом ведущих механизмов их происхождения: причинного фактора, вызвавшего ДВС-синдром; гемокоагуляционного; геморрагического;

4) наличие и выраженность дыхательной недостаточности и гипоксии с указанием их формы и стадии;

5) наличие и тяжесть поражения других органов-мишеней, страдающих в наибольшей степени при ДВС-синдроме (почек, печени, мозга, сердца, надпочечников и гипофиза, желудка и кишечника);

6) выраженность анемии;

7) нарушения баланса электролитов крови и кислотно-основного равновесия.

Клиника ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания, послужившего его причиной, признаков развившегося шока, глубоких нарушений всех звеньев системы гемостаза, тромбозов и кровотечений, гиповолемии и анемии, нарушения функции и дистрофических изменений в органах, нарушений метаболизма. Чем острее ДВС-синдром, тем более кратковременна фаза гиперкоагуляции и тем тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости. Такие острые формы характерны всех видов шокогенного ДВС-синдрома.

Кроме симптомов основного заболевания, клиническая картина острого ДВС-синдрома складывается из следующих основных компонентов.

Гемокоагуляционный шок. Он возникает в результате нарушения циркуляции крови в микрососудах различных органов, гипоксии тканей, с образованием в крови и поступлением в нее извне токсичных продуктов, в том числе образующихся в процессе гемокоагуляции и фибринолиза. Довольно трудно проследить за трансформацией шока, явившегося причиной ДВС-синдрома, в гемокоагуляционный, так как они сливаются в общий острый срыв гемодинамики с катастрофическим падением артериального и центрального венозного давления, нарушениями микроциркуляции в органах с развитием их острой функциональной недостаточности. В результате могут развиваться острая почечная или гепаторенальная недостаточность, шоковое легкое и другие осложнения. ДВС-синдром, начинающийся с шока, всегда протекает катастрофичнее, чем бесшоковые формы, и чем тяжелее и продолжительнее шок, тем хуже прогноз для жизни больного. При возникновении кровотечений гемокоагуляционный шок трансформируется в геморрагический сразу или после временного улучшения.

Нарушения гемостаза проходят разные фазы - от гиперкоагуляции до более или менее глубокой гипокоагуляции вплоть до полной потери кровью способности к свертыванию. Выявление гиперкоагуляции не требует особых усилий - она обнаруживается уже при извлечении крови из вены: кровь немедленно свертывается в игле или в пробирке. В таких случаях из лаборатории поступает ответ, что исследовать свертывающую систему крови невозможно, поскольку присланная кровь свернулась. Если при взятии крови не было технической ошибки, то такой ответ сам по себе имеет диагностическое значение, свидетельствуя о выраженной гиперкоагуляции.

Во второй фазе одни коагуляционные тесты выявляют гиперкоагуляцию, а другие - гипокоагуляцию. Имеется умеренная тромбоцитопения, агрегационная функция тромбоцитов существенно снижена. В гипокоагуляционной фазе резко увеличено тромбиновое время и в той или иной степени нарушены другие параметры коагулограммы - сгустки малые, рыхлые или вообще не образуются. Наблюдается эффект «переноса» плазма больного либо ускоряет свертывание нормальной плазмы, либо замедляет его. В третьей фазе углубляется тромбоцитопения, функция тромбоцитов резко нарушена. При свертывании ядом эфы обнаруживается большое количество заблокированного фибрина. Часть растворимого фибрина свертывается и сильным тромбином.

Истинной афибриногемии при ДВС-синдроме почти никогда не бывает, а имеются более или менее выраженная гипофибриногемия и связывание значительной части фибриногена с растворимым фибрином. Проба с ядом эфы выявляет как этот заблокированный фибриноген/фибрин, так и способность крови к свертыванию на фоне гепаринотерапии. Лишь в терминальной фазе ДВС-синдрома резко удлиняется свертывание и в тесте с ядом эфы, что является плохим прогностическим признаком.

Снижение уровня фибриногена в плазме по сравнению с исходным наблюдается при остром ДВС-синдроме всегда, а при затяжных и хронических формах бывает редко. Однако при острых формах, развившихся на фоне исходной гиперфибриногенемии, это снижение приводит лишь к тому, что концентрация фибриногена в плазме достигает нормального уровня. Такие формы бывают часто, поскольку гиперфибриногенемия наблюдается при всех септических и острых воспалительных заболеваниях, инфаркте миокарда и других органов, беременности, особенно с токсикозом, иммунных заболеваниях. В совокупности на все эти формы приходится около 50% случаев острого ДВС-синдрома. Рано и неуклонно при ДВС-синдроме снижается уровень антитромбина III в плазме. Он расходуется на инактивацию всех факторов свертывания крови. Оценка этого нарушения имеет большое клиническое значение, поскольку депрессия антитромбина III до 75% и ниже отражает тяжесть ДВС-синдрома. Сравнительно рано в плазме снижается содержание плазминогена и некоторых его активаторов. Уровень эндотелиальных активаторов расплавления тромбов в большинстве случаев значительно повышен. Нарастает также содержание в плазме больного фактора Виллебранда, что говорит о глубоком повреждении интимы кровеносных сосудов.

Геморрагический синдром - частое, но не обязательное проявление ДВС-синдрома. В большинстве случаев он возникает при острой форме, чаще в гипокоагуляционной фазе, хотя нередко множественные и обильные кровотечения регистрируются и во второй фазе на фоне нормального или слегка сниженного содержания фибриногена в плазме. Наиболее тяжелые кровотечения наблюдаются, естественно, при полной или почти полной несвертываемости крови. С клинической точки зрения важно четко разграничивать кровотечения локального типа, связанные с повреждением или деструктивными изменениями в органах, и распространенный геморрагический синдром, обусловленный общими сдвигами в системе гемостаза.

К кровотечениям локального типа относятся кровотечения при травмах и оперативных вмешательствах, послеродовые и послеабортные маточные кровотечения, кровотечения из остро сформировавшихся язв желудка или двенадцатиперстной кишки, гематурия вследствие инфаркта почки. Эти кровотечения связаны не только с общими нарушениями гемостаза, но и с органной патологией, которая должна быть вовремя выявлена, правильно оценена и учтена при проведении комплексной терапии.

Общая кровоточивость характеризуется появлением синяков, кровоподтеков и гематом в коже, подкожной и забрюшинной клетчатке, носовыми, желудочно-кишечными, легочными и почечными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы (мозг и его оболочки, сердце, надпочечники, легкие, матку), диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полости, иногда - в околосердечную сумку. Кровоточивость ведет к острой постгеморрагической анемии, в тяжелых случаях - к геморрагическому шоку. Снижение гематокрита ниже 15-17% и невозможность его повысить путем заместительной терапии эритроцитарной массой прогностически неблагоприятны и говорят о продолжающейся кровопотере.

Нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией и дистрофией - другая группа важнейших нарушений, определяющая клиническую картину, тяжесть, исход и осложнения ДВС-синдрома. У разных больных и при разных патогенетических формах этого синдрома страдают так называемые органы-мишени.

Чрезвычайно часто таким органом являются легкие, в сосуды которых из венозной системы заносится огромное количество микросгустков фибрина, агрегатов клеток крови и продуктов протеолиза. В результате развивается острая легочно-циркуляторная недостаточность - одышка, цианоз, снижение насыщения крови кислородом, а затем повышение углекислого газа в артериальной крови; появляются интерстициальный отек, инфаркты легкого и другие признаки «шокового легкого», часто с развитием респираторного дистресс-синдрома. Интенсивная трансфузионная терапия, применяемая при ДВС-синдроме, нередко усугубляет эти нарушения, увеличивая накопления воды, натрия и альбумина в ткани легкого.

У больных часто обнаруживается особая чувствительность к внутривенному введению жидкости и массивным переливаниям крови. При легочном варианте поражения с особой тщательностью следует сопоставлять количество введенной жидкости с диурезом и кровопотерей, своевременно добавлять в комплексную терапию диуретики, лазикс. Также необходимо своевременно переводить больного на искусственную вентиляцию легких с созданием положительного давления на выдохе.

Острая почечная недостаточность - второе по частоте органное поражение при ДВС-синдроме. Она проявляется в виде снижения количества выделяемой мочи вплоть до полной анурии, выделением с мочой белка, эритроцитов. При этом нарушается водно-электролитный баланс, кислотно-основное равновесие в организме, в сыворотке крови отмечается нарастание уровня креатинина, а впоследствии остаточного азота и мочевины.

Тяжелее протекают комбинированные формы - *«шоковое легкое» с острой почечной недостаточностью или гепаторенальный синдром (печеночно-почечная недостаточность)*. В этих случаях метаболические нарушения более тяжелы и разнообразны, что создает дополнительные трудности при лечении больных.

Типичными почечными формами ДВС-синдрома могут считаться гемолитико-уремический синдром Гассера, все виды острого внутрисосудистого гемолиза, но гемолиз нередок и при многих других формах ДВС-синдрома.

Реже возникает поражение печени с развитием паренхиматозной желтухи, а иногда и острыми болями в правом подреберье. Чаще наблюдается обратное явление - развитие ДВС-синдрома на фоне острого или тяжелого хронического поражения печени (острый токсический и вирусный гепатиты, терминальная фаза цирроза печени).

К органам-мишеням относятся желудок и кишечник. Эти поражения сопровождаются глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, образованием микротромбов и стазом в их сосудах, появлением множественных кровотечений, превращающихся в тяжелых случаях в сплошное геморрагическое пропитывание органов, формированием острых эрозивных и язвенных дефектов, являющихся источником повторяющихся кровотечений, дающих высокую летальность. Большие дозы глюкокортикостероидов, препараты, вызывающие эрозии слизистой оболочки желудка, а также адреностимуляторы учащают и усугубляют проявления ДВС-синдрома.

При ДВС-синдроме тяжело поражается и остальная часть кишечника, которая может стать источником не только тяжелых кровотечений, но и дополнительной интоксикации вследствие пареза, отторжения ворсинок и массивного аутолиза. Нарушения церебральной циркуляции, тромбозы и кровотечения в этой области дают самую разнообразную симптоматику - от головной боли, головокружения, спутанности

сознания и обморочных состояний до типичных тромботических или геморрагических инсультов, явлений менингизма.

Поражения надпочечников и гипофиза, приводящие к типичной картине острой надпочечниковой недостаточности и несахарному мочеизнурению, наблюдаются в основном при ДВС-синдроме септического и шокогенного происхождения. Они связаны либо с тромбозом сосудов, питающих эти железы, либо с кровоизлияниями в них.

Диагностика ДВС-синдрома. Диагностика острого ДВС-синдрома существенно облегчается тем, что при некоторых видах патологии он является единственной формой нарушения гемостаза. При шоковых и терминальных состояниях, тяжелых формах сепсиса, массивных травмах и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе и укусах гадюк диссеминированное внутрисосудистое свертывание является постоянным компонентом заболевания, его неотъемлемой частью. При всех этих видах патологии ДВС-синдром диагностируют одновременно с распознаванием основного заболевания и немедленно начинают его терапию.

Начальная лабораторная диагностика ДВС-синдрома осуществляется с помощью простейших лабораторных и инструментальных методик у постели больного - общего времени свертывания крови, протромбинового и тромбинового времени (с оценкой качества образующегося сгустка), изменения формы и параметров тромбоэластограммы, показаний паракоагуляционных тестов, динамики количества тромбоцитов в крови. Эта первичная информация может дополняться более точными стандартизированными тестами - аутокоагуляционным тестом, определением продуктов деградации фибриногена, быстро выполнимыми пробами со змеиными ядами, особенно пробой с ядом песчаной эфы. Для ранней диагностики и правильного лечения больных важное значение имеет определение антитромбина III, чувствительности плазмы больного к гепарину. Диагностическая ценность разных тестов при ДВС-синдроме неодинакова, и каждый из них в большем или меньшем числе случаев может не выявлять нарушений (что зависит от формы и стадии ДВС-синдрома). Кроме того, показания каждого теста в отдельности могут нарушаться не вследствие ДВС-синдрома, а по другим причинам, поскольку все они неспецифичны. По всем этим причинам диагностика должна основываться не на показаниях отдельных лабораторных исследований, а на совокупной оценке результатов группы наиболее информативных тестов.

В целом опыт показывает, что в соответствующей клинической ситуации и при свойственной ДВС-синдрому симптоматике выявление хотя бы 4-5 из перечисленных выше основных и дополнительных лабораторных признаков подтверждает диагноз и требует соответствующей патогенетической терапии. Динамическое исследование антитромбина III и плазминогена имеет не только диагностическое значение, но и для обоснованной терапии больных.

Лабораторное обследование больных ни в коем случае не должно ограничиваться системой гемостаза. Чрезвычайно важны и другие определения: изменения гематокрита, уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, артериального и венозного давления, эффективности дыхания и степени гипоксемии, КОС, электролитного баланса, диуреза и мочевых симптомов, динамики креатинина и мочевины в крови.

При подостром и затяжном (хроническом) ДВС-синдроме процесс часто начинается с длительного периода гиперкоагуляции, флeботромбозов, возникают венозные тромбы с тромбоэмболиями и ишемическими явлениями в органах.

Волнообразное течение ДВС-синдрома нередко наблюдается при деструктивных процессах в органах, особенно связанных с патогенной микрофлорой (стафилококки, протей, синегнойная палочка) или с токсическими влияниями. При этих формах временные ремиссии сменяются повторными острыми нарушениями гемостаза, приводящими больных к смерти.

Фибринолиз. Приобретенное гипофибриногемическое состояние у хирургических больных может быть также связано с патологическим фибринолизом. Он может наблюдаться у больных с метастазирующим раком предстательной железы, шоком, сепсисом, гипоксией, злокачественными новообразованиями, при циррозе печени и портальной гипертензии. Отмечается снижение содержания в кров фибриногена и факторов V и VIII, поскольку все они являются субстратами для фермента плазмина. Тромбоцитопения не сопровождает тяжелые фибринолитические состояния. Необходимо лечение основного заболевания, вызвавшего это состояние. Также в качестве ингибитора фибринолиза может быть полезным применение е-аминокапроновой кислоты.

Миелопролиферативные заболевания. Лечение тромбоцитопении может заключаться в терапии вызвавшего ее основного заболевания. В идеале гематокрит должен контролироваться так, чтобы его уровень не превышал 48%, а количество тромбоцитов – 400 000 в 1 мм³. При анализе результатов лечения больных полицитемией, подвергшихся крупным хирургическим операциям, у 46% были отмечены послеоперационные осложнения с 16% летальности (из которых у 80% мероприятий по снижению цитоза крови не осуществлялось). Из числа осложнений с убывающей частотой у них встречались кровотечения, тромбозы и инфекции. Была доказана необходимость использования у таких больных в предоперационном периоде дезагрегантов.

Заболевания печени. Тяжелые заболевания печени могут приводить к снижению в ней синтеза факторов II, V, VII, X и XIII. Может быть также усилен фибринолиз из-за снижения разрушения в печени активаторов плазминогена.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Основные заболевания с поражением системы гемостаза.
2. Тромбоцитопении: этиология, патогенез, лабораторная диагностика
3. Тромбоцитоз: этиология, патогенез, лабораторная диагностика
4. Тромбоцитопатии: этиология, патогенез, лабораторная диагностика
5. Коагулопатии: этиология, патогенез, лабораторная диагностика
6. ДВС-синдром

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием ее цели и задачи, классификации патологических состояний системы гемостаза
2. Записать основные лабораторные методы диагностики, используемые для оценки заболеваний системы свертывания крови.

Тема занятия 11: Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях бронхо-легочной системы.

Цель занятия: ознакомиться с основными показателями и методикой проведения общего анализа мокроты, бактериоскопического исследования мокроты.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать принципы классификации заболеваний бронхолегочной систем.
- Охарактеризовать общеклиническое исследование мокроты.
- Изучить основные показатели, входящие в общий анализ мокроты.
- Знать правила сбора мокроты для исследования.
- Ознакомиться с показателями макроскопического исследования мокроты.
- Уметь интерпретировать полученные результаты исследования мокроты при различных патологиях.
- Знать морфологическую характеристику микроскопических элементов мокроты.
- Уметь проводить окраску и микроскопию препаратов мокроты, окрашенных по Цилю-Нильсену.

Для группировки бронхолегочных заболеваний могут быть использованы несколько кардинальных критериев. Принципиально важным является разделение всех заболеваний легких в зависимости от преимущественного поражения воздухопроводящих путей или же респираторных отделов органа.

Другим важным принципом классификации заболеваний легких является их подразделение в зависимости от степени распространенности патологического процесса. При локализованных процессах этиологический фактор вызывает изменения в определенном ограниченном отделе легочной паренхимы или бронхиального дерева, не оказывая существенного повреждающего действия на остальную ткань органа. При диффузных процессах под влиянием патологического фактора развиваются изменения во всей бронхолегочной системе, хотя при этом могут более или менее изолированно или преимущественно поражаться различные ее уровни и элементы, при этом различные отделы бронхиального дерева иногда поражаются не вполне равномерно. Однако о локализации процесса по долям и сегментам в данном случае не может быть и речи.

Следующим важным классификационным признаком является характер течения заболевания, соответственно которому патологические процессы в легких подразделяются на острые и хронические. Имеет место также классификация заболеваний бронхолегочной системы по этиологическому принципу.

При формулировании диагноза в соответствии с данной классификацией для локализованных процессов должна указываться локализация патологических изменений по долям и сегментам легкого, а для хронических заболеваний, текущих с периодическими обострениями,— фаза процесса и степень функциональных нарушений дыхания по классификации А. Г. Дембо, принятой на XV Всесоюзном съезде терапевтов.

Общий анализ мокроты – лабораторное исследование, позволяющее оценить характер, общие свойства и микроскопические особенности мокроты и дает понятие о патологическом процессе в дыхательных органах; включает в себя макроскопическое, химическое, микроскопическое и бактериоскопическое определение ее свойств.

Подготовка к исследованию. Мокроту собирают утром натощак после полоскания рта и горла кипяченой водой. Следует собирать мокроту, выделенную только в момент кашля. Важно помнить, что попадание слюны в мокроту, направленную для

исследования, приводит к искажению его результатов. Мокрота собирается в специальную стерильную емкость с плотно закрывающейся крышкой. Очень важно сразу же после сбора доставить материал в лабораторию. Рекомендуется употребить большой объем жидкости за 8-12 часов до сбора мокроты.

Общая информация. Мокрота – это патологический секрет легких и дыхательных путей, который отделяется при откашливании. У здоровых людей мокрота не выделяется. В норме железы крупных бронхов и трахеи постоянно образуют секрет в количестве до 100 мл/сут., который проглатывается при выделении. Трахеобронхиальный секрет представляет собой слизь, в состав которой входят гликопротеины, иммуноглобулины, бактерицидные белки, клеточные элементы и некоторые другие вещества. Данный секрет обладает бактерицидным эффектом, способствует выведению вдыхаемых мелких частиц и очищению бронхов. При заболеваниях трахеи, бронхов и легких усиливается образование слизи, отхаркиваемой в виде мокроты. У курильщиков без признаков заболеваний органов дыхания также обильно выделяется мокрота.

При клиническом исследовании мокроты анализируются такие показатели, как количество мокроты, её цвет, запах, характер, консистенция, наличие примесей, клеточный состав, количество волокон, определяется присутствие микроорганизмов, а также паразитов. Микроскопический анализ дает возможность под многократным увеличением рассмотреть присутствие различных форменных элементов в мокроте. Если микроскопическое исследование не выявило наличия патогенных микроорганизмов, это не исключает присутствия инфекции. Поэтому при подозрении на бактериальную инфекцию одновременно рекомендуется выполнять бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности возбудителей к антибиотикам.

Общий анализ мокроты выполняется при заболеваниях легких и бронхов, при наличии кашля с выделением мокроты, при уточненном или неясном процессе в грудной клетке по данным аускультации или рентгенологического обследования.

Количество мокроты при разных патологических процессах может составлять от нескольких миллилитров до двух литров в сутки. Незначительное количество мокроты отделяется при острых бронхитах, пневмониях, застойных явлениях в легких, в начале приступа бронхиальной астмы. Большое количество мокроты может выделяться при отеке легких, нагноительных процессах в легких. По изменению количества мокроты иногда можно оценить динамику воспалительного процесса.

Макроскопическое исследование мокроты

Цвет мокроты. Чаще мокрота бесцветная. Зеленый оттенок может свидетельствовать о присоединении гнойного воспаления. Различные оттенки красного указывают на примесь свежей крови, а ржавый – на следы распада эритроцитов. Ярко-желтая мокрота наблюдается при скоплении большого количества эозинофилов. Черноватая или сероватая мокрота содержит угольную пыль и наблюдается при пневмокониозах и у курильщиков. Мокрота в виде «малинового желе» наблюдается при пневмонии, вызванной микроорганизмом - гемофильной палочкой, при раке легкого, при некоторых других заболеваниях. Мокрота цвета охры отмечается при сидерозе легкого. При отеке легких серозная мокрота, выделяющаяся нередко в большом количестве, бывает равномерно окрашенной в слабо-розовый цвет, что обусловлено примесью эритроцитов. Вид такой мокроты иногда сравнивают с жидким клюквенным морсом.

Могут окрашивать мокроту некоторые лекарственные вещества (антибиотик рифампицин окрашивает ее в красный цвет).

Запах. Мокрота обычно не имеет запаха. Гнилостный запах отмечается в результате присоединения гнилостной инфекции. Своеобразный «фруктовый» запах мокроты характерен для вскрывшейся эхинококковой кисты, «мясной» запах отмечается при пневмонии, вызванной гемофильной палочкой.

Характер мокроты. Слизистая мокрота наблюдается при катаральном воспалении в дыхательных путях, например, на фоне острого и хронического бронхита, трахеита. Серозная мокрота определяется при отеке легких вследствие выхода плазмы в просвет альвеол. Слизисто-гнойная мокрота наблюдается при бронхите, пневмонии, бронхоэктатической болезни, туберкулезе. Гнойная мокрота возможна при гнойном бронхите, абсцессе, актиномикозе легких, гангрене. Кровянистая мокрота выделяется при инфаркте легких, новообразованиях, травме легкого, актиномикозе и других факторах кровотечения в органах дыхания.

Консистенция мокроты зависит от количества слизи и форменных элементов и может быть жидкой, густой или вязкой.

Слоистость. Гнойная мокрота при стоянии обычно разделяется на 2 слоя и обычно бывает при абсцессе легкого и бронхоэктатической болезни; гнилостная мокрота часто разделяется на 3 слоя (верхний – пенистый, средний – серозный, нижний – гнойный), характерно для гангрены легкого.

Примеси. Примесь к мокроте только что принятой пищи отмечается при сообщении пищевода с трахеей или бронхом, что может возникать при раке пищевода. При прорыве эхинококка легкого в бронх в мокроте могут быть обнаружены крючья или редко сколекс эхинококка. Очень редко в мокроте можно обнаружить зрелых аскарид, которые заползают в дыхательные пути у ослабленных больных, и личинок аскарид, попадающих в дыхательные пути при миграции их в легкие. Яйца легочной двуустки появляются в мокроте при разрыве кисты, образующейся в легком при паразитировании легочной двуустки. При гангрене и абсцессе легкого в мокроте могут обнаруживаться кусочки некротизированной ткани легкого. При опухоли легкого с мокротой иногда выделяются кусочки опухолевой ткани. Фибриновые свертки, состоящие из слизи и фибрина, встречаются при фибринозном бронхите, при туберкулезе, пневмониях. Рисовидные тельца (чечевицы) или линзы Коха состоят из детрита, эластических волокон и микобактерий туберкулеза и встречаются в мокроте при туберкулезе. Имеют вид серовато-беловатых плотноватых округлых образований. При микроскопическом исследовании в них обнаруживаются скопления коралловидных волокон, детрит, мыла и много микроорганизмов. При окраске их по Цилю—Нильсену выявляются огромные скопления микобактерий туберкулеза. Рисовидные зерна формируются в старых кавернах, где вследствие распада тканей и наличия солей щелочноземельных металлов образуются мыла, пропитывающие эластические волокна. В результате длительного пребывания этих частиц в каверне на них, как и питательной среде, развиваются микобактерии туберкулеза. Пробки Дитриха, состоящие из продуктов распада бактерий и легочной ткани, кристаллов жирных кислот, встречаются при гнилостном бронхите и гангрене легкого. При хроническом тонзиллите из миндалин могут выделяться пробки, схожие по внешнему виду с пробками Дитриха. Такие пробки могут выделяться и при отсутствии мокроты.

Химическое исследование. Реакция. Свежевыделенная мокрота имеет щелочную или нейтральную реакцию. Разложившаяся мокрота приобретает кислую реакцию.

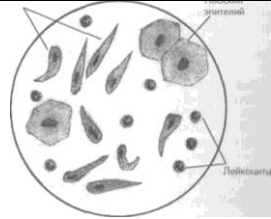
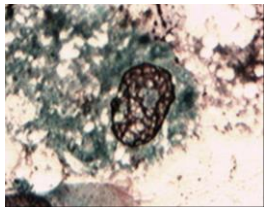
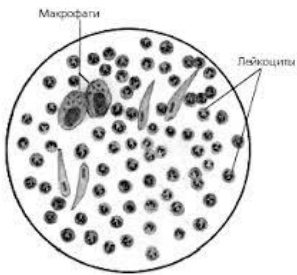
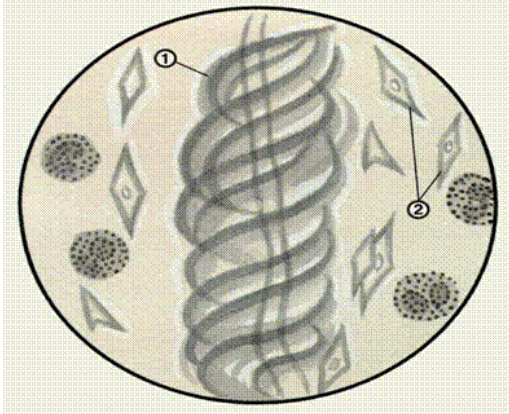
Белок. Определение белка в мокроте может явиться подспорьем при дифференциальной диагностике между хроническим бронхитом и туберкулезом: при хроническом бронхите в мокроте определяются следы белка, в то время как при туберкулезе легких в мокроте содержание белка больше, и он может быть определен количественно (до 100—120 г/л).

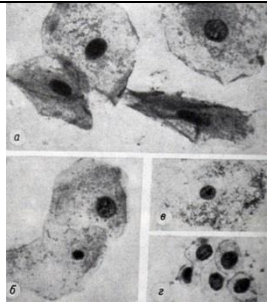
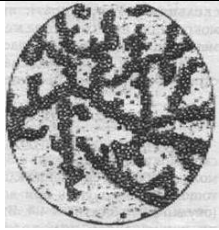
Желчные пигменты. Желчные пигменты могут обнаруживаться в мокроте при заболеваниях дыхательных путей и легких, сочетающихся с желтухой, при сообщении между печенью и легким, пневмониях, что связано с внутрилегочным распадом эритроцитов и последующими превращениями гемоглобина.

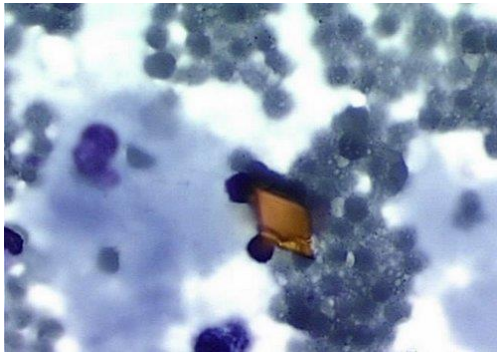
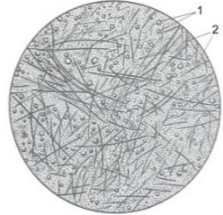
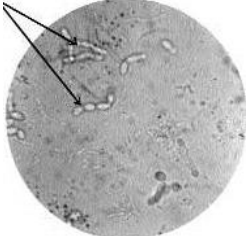
Микроскопическое исследование. Для микроскопического исследования мокроты прежде всего готовят нативные препараты. Полноценность исследования зависит от правильного приготовления и количества просмотренных препаратов. Материал для исследования выбирают из разных мест и переносят металлической иглой на предметное стекло, затем покрывают покровным стеклом так, чтобы мокрота не выступала за его края.

Препараты должны быть тонкими, элементы в них должны располагаться однослойно. Микроскопию проводят сначала при малом увеличении микроскопа (объектив 8X, окуляр 10X), просмотр с малым увеличением дает представление о качестве выбранного материала, позволяет обнаружить скопление клеток, кристаллических образований, найти эластические волокна, спирали Куршмана, элементы новообразования. Дальнейшее исследование производится при большом увеличении микроскопа (объектив 40X, окуляр 10X).

Тетрада Эрлиха включает 4 элемента: обызвествленный детрит и эластические волокна, кристаллы холестерина и микобактерии туберкулеза и обнаруживается при распаде обызвествленного первичного туберкулезного очага. В мокроте тетрада Эрлиха может быть представлена полностью или элементами, которые могут обнаруживаться вместе с неизмененными эластическими волокнами и творожистым некрозом или, что бывает чаще, самостоятельно. В последнем случае выявить микобактерии туберкулеза очень трудно. Под микроскопом частицы мокроты, содержащие элементы тетрады Эрлиха, имеют вид серовато-беловатых ниточек, клочков, дорожек. Так как они образуются из старых обызвествленных или из еще не вполне уплотненных туберкулезных очагов, вскрывающихся вследствие различных причин, то имеют большое диагностическое и прогностическое значение. Ксантомные клетки представляют собой округлые образования разного размера, обычно в три — пять раз больше лейкоцитов, содержат бесцветные капельки жира. Указанные клетки соединительнотканного происхождения, в мокроте встречаются главным образом при различных воспалительных процессах. При новообразованиях легких в мокроте могут встречаться также клетки с резко выраженным жировым перерождением, сходные с описанными выше.

Форменные элементы	Описание	Морфология
Плоский эпителий	в количестве более 25 клеток указывает на загрязнение материала слюной	
Цилиндрический мерцательный эпителий	клетки слизистой оболочки гортани, трахеи и бронхов; их обнаруживают при бронхитах, трахеитах, бронхиальной астме, злокачественных новообразованиях.	
Альвеолярные макрофаги	в повышенном количестве в мокроте выявляют при хронических процессах и на стадии разрешения острых процессов в бронхолегочной системе.	
Лейкоциты	нейтрофилы в значительных количествах обнаруживаются в гнойной и слизистогнойной мокроте; большое количество лимфоцитов обнаруживается при коклюше, туберкулезе (реже).	
Эозинофилы	обнаруживаются при бронхиальной астме, эозинофильной пневмонии, глистных поражениях легких, инфаркте легкого, раке легкого, туберкулезе.	
Спирали Куршмана	образуются при спастическом состоянии бронхов и наличии в них слизи; характерны для бронхиальной астмы, бронхитов, опухолей легких.	
Эритроциты	Обнаружение в мокроте единичных эритроцитов диагностического значения не имеет. При наличии свежей крови в мокроте выявляются не-измененные эритроциты	

Клетки с признаками атипии	присутствуют при злокачественных новообразованиях	
Эластические волокна	появляются при распаде ткани легкого, которое сопровождается разрушением эпителиального слоя и освобождением эластических волокон; их обнаруживают при туберкулезе, абсцессе, эхинококкозе, новообразованиях в легких	
Коралловидные волокна	выявляют при хронических заболеваниях (например, при кавернозном туберкулезе)	
Обызвествленные эластические волокна	эластические волокна, пропитанные солями кальция. Их обнаружение в мокроте характерно для туберкулеза.	 Элементы тетрады Эрлиха в мокроте: 1 — кристалл холестерина; 2 — обызвестленный творожистый (казеозный) некроз; 3 — обызвестленные эластические волокна.
Кристаллы холестерина	имеют вид бесцветных, нередко накладывающихся друг на друга фигур прямо-угольной или ромбической формы с одним выломанным или ступенчатым углом. Образуются при распаде жиров в замкнутой полости. В мокроте они встречаются при новообразованиях, эхинококкозе и являются одним из элементов тетрады Эрлиха.	

Кристаллы гематоидина	образуются при кровоизлияниях в некротической ткани. Это игольчатые и ромбические кристаллы, цвет которых колеблется от золотисто-желтого до коричневато-оранжевого. В мокроте они чаще всего наблюдаются при абсцессе, реже - при гангрене легкого.	
Кристаллы Шарко-Лейдена	продукты распада эозинофилов. Характерны для бронхиальной астмы, эозинофильных инфильтратов в легких, легочной двуустки	
Пробки Дитриха	обнаруживаются при абсцессе и бронхоэктатической болезни	 Элементы пробки Дитриха в мокроте 1 - капли нейтрального жира; 2 - иглы жирных кислот
Мицелий грибов	появляется при грибковых поражениях бронхолегочной системы (например, при аспергиллезе легких)	
Прочая флора	Обнаружение бактерий (кокков, бацилл), особенно в больших количествах, указывает на наличие бактериальной инфекции	

Бактериоскопия. Этот этап исследования мокроты включает в себя микроскопию препаратов, окрашенных по Цилю-Нильсену, для выявления микобактерий туберкулеза и препаратов, окрашенных по Граму, для изучения микрофлоры мокроты. Иногда для выявления микобактерий туберкулеза прибегают к обогащению методом флотации. Установлено, что обычное исследование окрашенного мазка на МБТ дает положительный результат только при содержании МБТ не менее 50 000 в 1 мл мокроты. По количеству обнаруженных МБТ судить о тяжести процесса нельзя. При бактериоскопии мокроты больных с неспецифическими заболеваниями легких могут быть обнаружены: при пневмониях – пневмококки, диплококки Френкеля, бактерии Фридлендера, стрептококки, стафилококки; при гангрене легкого – веретенообразная палочка в сочетании со спирохетой Венсана; дрожжеподобные грибы, для выяснения вида которых необходим посев мокроты; при актиномикозе – друзы актиномицета. Препараты мокроты для

бактериоскопического исследования, приготовленные на предметном стекле, высушивают, фиксируют над пламенем горелки и окрашивают.

Окраска по Цилю-Нильсену. На препарат кладут кусочек фильтровальной бумаги и наливают раствор карболового фуксина, затем препарат нагревают над пламенем горелки до появления паров, охлаждают и снова нагревают (3 раза). После остывания препарата сбрасывают фильтровальную бумагу и опускают его в солянокислый спирт для обесцвечивания. Обесцвечивают до полного удаления краски, промывают водой и докрашивают метиленовым синим 20-30с. Снова промывают водой и высушивают на воздухе. Микроскопируют с иммерсионной системой. Туберкулезные микобактерии окрашиваются в красный цвет, все остальные элементы мокроты и бактерии – в синий. Туберкулезные микобактерии имеют вид тонких, слегка изогнутых палочек различной длины с утолщениями на концах или посередине, располагаются группами и поодиночке. При микроскопии просматривают 100 полей зрения, в случае обнаружения кислотоустойчивой флоры подсчитывается количество клеток на 100 полей зрения. В красный цвет красятся также кислотоупорные сапрофиты. Дифференциальная диагностика туберкулезных микобактерий и кислотоупорных сапрофитов ведется бактериологическими методами исследования. *При исследовании следует избегать приготовления толстых мазков мокроты, фиксации плохо высушенных мазков, недостаточной фиксации, обугливания препарата при длительной фиксации.* Если микобактерий выделяется мало, то в обычных мазках их не находят и прибегают к методу накопления.

Метод флотации (всплывание) по Поттенджеру. Свежевыделенную мокроту помещают в узкогорлую бутылку, приливают двойное количество 0,5% раствора едкой щелочи, смесь энергично встряхивают 10-15 мин. Затем добавляют 1 мл ксилола и около 30 мл дистиллированной воды для разжижения мокроты и снова встряхивают 10-15 мин. Доливают дистиллированную воду в таком количестве, чтобы уровень жидкости поднялся до горлышка бутылки. Оставляют на 1 - 2 ч для отстаивания. Образовавшийся верхний беловатый слой снимают по каплям пипеткой и наносят на предметные стекла, предварительно подогретые до 60 °С. Каждую последующую каплю наносят на предыдущую подсушенную. Препарат фиксируют и красят по Цилю-Нильсену.

Окраска по Граму. На фиксированный препарат кладут полоску фильтровальной бумаги и наливают раствор генцианового фиолетового. Красят 11/2-2 мин. Бумажку сбрасывают и заливают препарат раствором Люголя на 2 мин, а потом прополаскивают препарат в спирту до сероватого цвета. Промывают водой и окрашивают 10% раствором карболового фуксина 10-15 с. После этого препарат опять промывают водой, высушивают и микроскопируют с иммерсионным объективом.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Основы классификации заболеваний бронхолегочной системы
2. Общий анализ мокроты: подготовка к исследованию, сбор мокроты, физические свойства.
3. Макроскопическая характеристика мокроты.
4. Химические свойства мокроты.
5. Микроскопическое исследование мокроты. Патологические элементы.
6. Бактериоскопическое исследование мокроты.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, особенностей заболеваний бронхо-легочной системы.
2. Записать цитологические особенности клеточных элементов мокроты. Записать цитологические особенности основных клеточных элементов мокроты при различных заболеваниях.

Тема занятия 12: Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях органов системы пищеварения.

Цель занятия: Изучить основные заболевания пищеварительной системы и лабораторные методы их диагностики.

Перечень знаний и практических навыков:

- Определить основные заболевания пищеварительной системы;
- Знать алгоритм исследования желудочного содержимого;
- Изучить методики расчета кислотности желудочного сока;
- Охарактеризовать алгоритм исследования дуоденального содержимого;
- Описать исследование кала на скрытую кровь;
- Знать основные параметры копрограммы;
- Изучить морфологические особенности элементов копрограммы;
- Определить клиническое значение патологических изменений в копрограмме.

Исследование основных показателей желудочного сока. Желудочный сок – продукт внешнесекреторной и экскреторной деятельности желез желудка, имеет сложный неорганический и органический состав, отличаясь от других пищеварительных секретов выраженной кислой реакцией, особенностями ферментов и высокомолекулярных соединений. Объем и состав его варьируют в зависимости от соотношения нервных и гуморальных факторов, вида и силы раздражителя, видовых и возрастных особенностей, давления в полости желудка. В сутки у человека выделяется около 2–2,5 л сока – бесцветной жидкости (относительная плотность 1,002–1,007) без запаха. Его цвет и свойства меняются от присутствия слюны, желчи, крови, панкреатического и кишечного соков. При низкой кислотности и нарушении эвакуации он может приобрести запах за счет остатков забродившей пищи. Желудочный сок обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим свойствами, в происхождении которых ведущее значение имеет соляная кислота. Отличается также зависимость степени бактерицидности нейтрального или слабощелочного сока от интенсивности желудочного лейкопедеза. Основным энзиматическим процессом в полости желудка является начальный гидролиз белков. В клинической практике чаще всего проводятся лабораторные диагностические исследования желудочного содержимого с определением в нем: показателей кислотной секреции, активности ферментов; показателей цитопротекции; микробной флоры желудка.

Методы функционального исследования секреции желудка:

1. Зондовые (аспирационный, фракционный; внутрижелудочной перфузии; внутрижелудочного титрования; внутрижелудочной рН-метрии)
2. Беззондовые (проба с метиленовым синим (проба Сали); исследования с применением ионообменных смол; ацидотест; определение уропепсина; метод радиотелеметрии; определение секреции с помощью индикатора конго красного; тест с азуром А; определение сывороточных пепсиногенов I группы)

Беззондовые методы в настоящее время применяются редко, поскольку существуют более информативные, безопасные и простые методы, такие как аспирационный, фракционный с пентагастриновой стимуляцией и внутрижелудочной рН-метрии. Исследования кислотопродуцирующей функции желудка в клинике стали возможны после предложения для зондирования желудка специального зонда и стимуляторов секреции соляной кислоты. Первоначально предлагались энтеральные пробные завтраки: мясной бульон; капустный сок; раствор кофеина.

Однако получаемые различными исследователями результаты значительно отличались друг от друга, что в конечном итоге заставило отказаться от применения этих пробных завтраков. Было открыто стимулирующее действие гистамина на секреторную функцию желудка. В настоящее время в клинической практике широко распространены субмаксимальный гистаминовый тест (0,008 мг/кг гистамина гидрохлорида подкожно) и более информативный максимальный гистаминовый тест (0,025 мг/кг гистамина гидрохлорида подкожно). Недостатком гистамина является возможность возникновения побочных эффектов (сосудистых реакций). Максимальная секреторная реакция желудка отмечается и при подкожном введении 6 мкг/кг С-концевого тетрапептида гастрин-пентагастрина, который практически не вызывает побочных реакций.

Аспирационный фракционный метод зондирования желудка. Фракционное аспирационное исследование секреции желудка проводится практически однотипно во всех клинических лабораториях и ориентировано на интегральный показатель – выработку соляной кислоты в единицу времени с учетом объема секреции. Принцип зондирования: получение чистого желудочного секрета путем активной аспирации на различных этапах секреторной деятельности желудка. Зондирование лучше проводить в специальном помещении. Перед исследованием секреторной функции желудка необходимо отменить медикаментозные препараты не менее чем за 24 часа до исследования и проводить его обычно утром после 14-часового голодания. Конец тонкого зонда помещают в глубине глотки на корень языка и предлагают сделать несколько неторопливых глотательных движений, благодаря чему зонд продвигается по пищеводу. Введение зонда до первой метки свидетельствует о том, что внутренний конец его находится в области дна желудка, а продвижение зонда до второй метки указывает на то, что он достиг привратника желудка. Необходимым условием полного извлечения желудочного содержимого является введение зонда на глубину, рассчитанную следующим образом: рост пациента в сантиметрах минус 100. После введения зонда полностью извлекают содержимое желудка натошак, что составляет отдельную порцию для исследования. Затем в течение часа собирают секрет желудка, выделяющийся в результате стимулирующего влияния зонда и аспирации – базальная секреция (basal acid output, или ВАО). Потом начинают активную стимуляцию работы слизистой оболочки желудка введением энтерального или парентерального стимулятора, после чего желудочный сок собирают также в течение часа – стимулированная, или максимальная секреция. Аспирацию базального и стимулированного сока проводят в течение каждых 15 минут первого и второго часа зондирования. Таким образом, за каждый час получают 4 порции желудочного сока, которые составляют так называемое часовое напряжение соответствующего периода желудочной секреции. Полученные порции желудочного сока подвергают физико-химическому исследованию. Всего исследуют 9 порций: порция, полученная натошак, затем 4 порции в течение каждых 15 минут первого часа зондирования и 4 порции в течение второго часа зондирования.

Исследование желудочного содержимого. Исследование желудочного сока включает определение физических свойств, химическое и микроскопическое исследование.

Физические свойства.

Количество. Измеряют каждую порцию желудочного сока и высчитывают его объем во все фазы секреторного цикла. Объем сока натошак не должен превышать 50 мл,

в условиях базальной секреции объем сока за час может быть 50–100 мл, в фазе стимулированной секреции в ответ на пищевой раздражитель – 50–110 мл, на субмаксимальную стимуляцию гистамином 100–140 мл. Часовой объем желудочного сока в ответ на стимуляцию с применением максимальных доз гистамина по Кею составляет 180–220 мл.

Запах. У нормального желудочного содержимого запах отсутствует либо слегка кисловатый. При снижении содержания соляной кислоты или полном ее отсутствии желудочное содержимое приобретает своеобразный запах масляной, молочной или уксусной кислоты за счет образующихся продуктов брожения. Если в желудке развиваются гнилостные процессы вследствие гниения белка или распада раковой опухоли, желудочный сок приобретает гнилостный запах. Гнилостный запах может свидетельствовать и о нарушении эвакуации из желудка.

Цвет. Нормальное желудочное содержимое бесцветно. В присутствии желчи при ахилии, оно имеет желтый цвет, при наличии соляной кислоты – зеленый за счет того, что в кислой среде билирубин желчи окисляется в биливердин. Изменяется окраска желудочного содержимого и в присутствии крови. Под влиянием соляной кислоты гемоглобин крови превращается в солянокислый гематин, придавая желудочному содержимому более или менее интенсивную коричневую окраску. При отсутствии в желудочном содержимом соляной кислоты цвет его при примеси крови красный. Интенсивность окраски зависит от степени кровотечения.

Слизь. В норме присутствует в желудочном соке в небольшом количестве. Увеличение содержания слизи наблюдается при гастрите и других поражениях слизистой оболочки желудка. Слизь, плавающая на поверхности желудочного сока, представляет собой слюну, мокроту либо содержимое носовой части глотки, она насыщена воздухом, легкая, в виде грубых хлопьев и комков, диагностического значения не имеет.

Примеси. Остатки пищевых масс, которые могут быть обнаружены, говорят о нарушении эвакуации из желудка.

Химическое исследование желудочного содержимого дает возможность получить представление о кислото-, ферменто-, белковообразующей и других функциях желудка.

Исследование кислотообразующей функции желудка. Общая кислотность желудочного сока состоит из трех кислых валентностей: свободной (диссоциированной) соляной кислоты, связанной соляной кислоты и кислотного остатка. Под свободной кислотностью, концентрацией ионов водорода $[H^+]$, следует понимать концентрацию свободной, полностью диссоциированной соляной кислоты.

Под связанной кислотностью следует понимать концентрацию ионов водорода, связанных карбоксильными группами белков и пептидов. В состав кислотного остатка входят органические кислоты и кислореагирующие фосфаты.

Наиболее распространенный способ измерения кислотности желудочного сока – титрование его сильной щелочью (0,1 н раствор NaOH) в присутствии индикаторов, меняющих окраску в зависимости от pH среды.

Для определения общей кислотности желудочного сока применяется индикатор фенолфталеин, который в кислой среде остается бесцветным, а в щелочной, при pH 8,2–10,0, приобретает розовый цвет. Индикатор диметиламиноазобензол оранжевого цвета в присутствии свободной соляной кислоты при pH 2,4–4,0 становится красным, а при отсутствии ее – оранжевым или желтым. Индикатор ализаринсульфоновокислый натр,

имеющий вишневую окраску, в кислой среде приобретает желтый цвет, а в зоне рН 4,3–6,3 – фиолетовый. В присутствии этого индикатора оттитровываются свободная соляная кислота и кислотный остаток желудочного содержимого.

Если индикатор диметиламиноазобензол при добавлении к желудочному соку изменяет свой цвет на красный, для титрования применяют метод Михаэлиса. Если диметиламиноазобензол меняет свою окраску на желтую, желудочный сок необходимо титровать по методу Тепфера. При определении кислотности желудочного сока титрационными методами нужно строго следить за изменением окраски в стаканчиках и точно отмечать уровень щелочи в бюретке.

В тех случаях, когда объем полученного желудочного сока небольшой, применяют **микрохимический способ** определения кислотности: в стакан для титрования помещают 1 мл профильтрованного сока и 5 мл дистиллированной воды. Титруя из микробюретки, определяют концентрацию свободной HCl и общую кислотность по методу Михаэлиса.

Содержание свободной HCl равно количеству щелочи, пошедшей на титрование до желто-оранжевой окраски (цвет семги) диметиламиноазобензола, умноженному на 100. Общей кислотности соответствует количество щелочи, пошедшей на все титрование, уменьшенное на 0,05 (индикаторная поправка) и умноженное на 100. При низкой кислотности индикаторная поправка должна быть равна 0,03.

Способы выражения кислотности. Традиционным способом выражения кислотности желудочного сока являются титрационные единицы (ТЕ) — объем 0,1 н едкого натра, необходимый для нейтрализации кислых валентностей в 100 мл желудочного сока. Последние годы концентрацию HCl в желудочном соке более принято выражать в миллимолях на 1 л желудочного сока.

Дебит соляной кислоты. Этот показатель отражает общее количество соляной кислоты, выделенной желудком за определенный отрезок времени. Обычно дебит определяется за 1 час и выражается в миллимолях (1 ммоль = 36,5 мг соляной кислоты).

Различают: Дебит свободной HCl; Связанной HCl. HCl (кислотная продукция). Последний показатель определяют, исходя из цифр общей кислотности. Дебит-час определяют только при условии получения всего желудочного содержимого за час. Величину кислотовыделения вычисляют по двум формулам, которые несколько отличаются друг от друга в зависимости от выражения дебита (в миллиграммах или в миллимолях) HCl.

Для расчета дебита HCl в миллиграммах применяют следующую формулу: $D = V_1 \times E_1 \times 0,0365 + V_2 \times E_2 \times 0,0365 + \dots$, где D — дебит HCl (мг); V — объем порции желудочного сока (мл); E — концентрация HCl (ТЕ); 0,0365 — количество миллиграммов HCl в 1 мл сока при концентрации ее, равной 1 ТЕ.

Число слагаемых определяется числом порций за время исследования. Для расчета дебита HCl в миллимолях (для HCl эти величины совпадают) применяют другую формулу: $D = ((V_1 \times E_1)/1000) + ((V_2 \times E_2)/1000) + \dots$, где D — дебит HCl (ммоль), а остальные обозначения те же, что и в предыдущей формуле.

Для облегчения подсчета дебит-часа HCl можно пользоваться номограммой. Линейкой соединяют нанесенные на противоположных ветвях кривой цифры, соответствующие объему и кислотности данной порции желудочного сока. В месте пересечения линейки с вертикальной линией находят значение дебита, выраженное в миллиграммах HCl или в миллимолях HCl.

Показатели желудочной секреции

Показатель	Секреция желудка				
	натощак	базальная	после пробного завтрака	субмаксимальный тест	максимальный тест
Объем желудочного сока, мл	5-40	50-100	50-100	100-140	180-220
Общая кислотность, ммоль/л	6-8	40-60	40-60	80-100	100-120
Свободная соляная кислота, ммоль/л	0	20-40	20-40	65-85	90-100
Связанная соляная кислота, ммоль/л		10-20	10-20	12-23	10-15
Дебит-час соляной кислоты, ммоль/л	0	1,5-5,5	1,5-6,0	8-14	16-26
Дебит-час свободной соляной кислоты, ммоль/л	0	1,0-4,0	1,0-4,5	6,5-12	16-24
Дебит-час пепсина, мг/л	0-21	10-40	20-40	50-90	90-160

Метод внутрижелудочной перфузии. Одним из существенных недостатков аспирационного фракционного метода является невозможность аспирации сока. При соблюдении всех правил исследования удастся получить не более 46,3–85% секретированного желудочного сока. В связи с этим предложен метод внутрижелудочной перфузии. Принцип метода основан на определении полноты аспирации каждой порции желудочного сока и вычислении величины кислотопродукции с учетом количества неаспирированного секрета.

Метод внутрижелудочного титрования. Аспирационные методы исключают такой важный компонент секреторной реакции на прием пищи, как растяжение желудка. Для исключения этого фактора был разработан способ внутрижелудочного титрования. Принцип метода заключается в титровании продуцируемой желудком кислоты щелочью непосредственно в полости желудка. Внутрижелудочное титрование используется для изучения секреторной реакции желудка на прием пищи или каких-либо ее ингредиентов.

Внутрижелудочная рН-метрия. Преимуществом рН-метрии является возможность непрерывной одновременной регистрации рН в теле, антральном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке в условиях базальной и стимулированной желудочной секреции.

Беззондовые методы исследования желудочной секреции. Проба Сали основана на том, что только желудочный сок, содержащий соляную кислоту и пепсин, способен переваривать соединительную ткань (кетгут). На небольшой кусочек резины высыпают 0,1 г метиленового синего, резину перевязывают распаренным кетгутом №5. Мешочек отмывают от остатков метиленового синего, попавшего на его поверхность, а затем повторно погружают в стаканчик с чистой водой для проверки герметизации. Если вода не окрашивается в синий цвет, мешочек завязан правильно и готов к употреблению. **Методика.** Больной проглатывает натощак десмоидный мешочек, затем съедает завтрак. Через 3,5 и 20 часов после этого собирают три порции мочи. Определяют время и интенсивность окраски мочи метиленовым синим. **Оценка результатов.** При

гиперацидном состоянии окрашены все три порции мочи, причем 2-я и 3-я — в интенсивно синий цвет; при нормальной секреции 1-я порция не окрашена, 2-я окрашена в бледно-зеленый цвет; 3-я окрашена более интенсивно. Незначительное окрашивание только 3-й порции мочи наблюдается при гипоацидном состоянии. Анацидное состояние характеризуется отсутствием окраски во всех трех порциях мочи больного. Если желудочное содержимое резко кислое (рН 1,5 и ниже), окраска мочи тоже отсутствует. Пепсиноген превращается в пепсин при рН 1,5–3. Если рН желудочного сока менее 1,5, в нем содержится только пепсиноген, который не способен к процессу переваривания. При получении по десмоидной пробе анацидного состояния рекомендуется повторить исследование, дав проглотить больному десмоидный мешочек после еды.

Проба с ацидотестом. Ацидотест состоит из таблеток кофеин-бензоата натрия и тест-драже (ВНР). Можно заменить таблетки кофеин-бензоата натрия в тесте контрольным завтраком. Состав завтрака: каша рисовая, 100 г мяса, 150 г хлеба, стакан чая. *Методика.* После контрольного завтрака больному дают проглотить тест-драже, предварительно собрав его мочу в бутылку (контрольная моча). Через 1,5 часа снова собирают мочу и обе бутылки направляют в лабораторию. Контрольную и вторую порции мочи разбавляют водой до 200 мл; из каждой разбавленной порции наливают в пробирку 5 мл мочи, куда затем добавляют 5 мл 25%-й соляной кислоты. *Оценка результатов.* Если в желудочном соке содержится свободная соляная кислота, то во второй пробирке появляется алое или розовое окрашивание. Ориентировочно кислотность желудочного сока можно определить по интенсивности окраски мочи во второй пробирке. Окраску в пробирке сравнивают с окраской колориметрической шкалы, приложенной к ацидотесту.

Исследование ферментообразующей функции. Унифицированный метод Туголукова. *Принцип.* Определение протеолитической активности желудочного сока по количеству расщепленного белка. *Ход исследования.* Желудочный сок, профильтрованный через бумажный фильтр, разводят в 100 раз. В одну градуированную центрифужную пробирку помещают 1 мл разведенного сока (опыт), в другую — 1 мл предварительно прокипяченного разведенного сока (контроль). В обе пробирки добавляют по 2 мл 2%-го раствора сухой плазмы и ставят их в термостат при 37°C на 20 час. По прошествии этого времени в каждую пробирку приливают по 2 мл 10%-й трихлоруксусной кислоты, перемешивают стеклянной палочкой до однородной суспензии и центрифугируют 10 минут при 1500 об/мин. *Расчет.* По разнице величин осадка в контроле и опыте определяют степень переваривания белка с последующим перерасчетом на количество пепсина.

Микроскопия содержимого желудочного сока. Все элементы, встречающиеся при микроскопии, делятся на элементы слизистой, остатки пищи, микроорганизмы. Тщательному анализу подвергается содержимое порции натошак для обнаружения в ней элементов застоя и новообразований.

Застойный желудочный сок содержит молочную кислоту, образующуюся в результате жизнедеятельности палочек молочнокислого брожения или метаболизма новообразований, и сопровождается появлением растительной клетчатки, жира, лейкоцитов, эритроцитов, сарцин, дрожжевых грибов, эпителия.

Атипичные клетки выявляются на начальном этапе малигнизированного роста, аденокарциноме, новообразованиях.

Лейкопедез - определение количества лейкоцитов в желудочном соке. В норме он составляет $0,2-0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и резко увеличивается при воспалении слизистой желудка.

Исследование дуоденального содержимого. Осуществляют **дуоденальное зондирование** с помощью тонкого резинового зонда с оливой на конце, длина зонда около 1,5 м, метки через каждые 10 см. Зонд вводят утром натощак, в сидячем положении до метки 0,45-0,5 м. Затем пациента укладывают на кушетку без подушки на правый бок, подложив под поясницу валик, чтобы нижняя часть туловища была приподнята. Когда зонд дошёл до метки 0,8-0,9 м, свободный конец зонда опускают в одну из пробирок штатива, расположенного ниже изголовья пациента.

1-я порция вытекает самостоятельно – это **порция «А» – содержимое двенадцатипёрстной кишки**. Она представляет собой смесь желчи, секретов поджелудочной железы, двенадцатипёрстной кишки и небольшого количества желудочного сока. Порция «А» собирается в течение 10-20 минут.

2-я порция «В» собирается через 5-25 минут после введения через зонд тёплого желчегонного средства, вызывающего сокращение и опорожнение желчного пузыря (сульфат магнезии, пептон, сорбит, оливковое масло) – это **пузырная желчь**.

3-я порция «С» собирается за 10-15 минут после прекращения истечения пузырьной желчи – это **печёночная желчь**.

Нормальные показатели

Показатель	Порция «А» дуоденальная	Порция «В» пузырьная	Порция «С» печёночная
Количество желчи (мл)	20-25	35-50	Вытекает, пока стоит олива
Цвет	Золотисто-жёлтый Янтарный	Насыщенно-жёлтый, тёмно-оливковый, коричневый.	Светло-жёлтый
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная
Реакция (рН)	7,0 – 8,0	6,5 – 7,3	7,5 – 8,2
Плотность	1,008 – 1,016	1,016 – 1,034	1,007 – 1,010

Микроскопическое исследование желчи. Микроскопировать желчь надо сразу же после получения материала. Препараты готовят либо со дна пробирки, либо после просмотра на чашке Петри, из подозрительных комочков и слизи. Можно сделать препарат из осадка после центрифугирования. **В норме** желчь почти не содержит клеточных элементов, иногда встречается небольшое количество кристаллов холестерина.

- слизь в виде комочков говорит о катаральном воспалении желчевыводящих протоков или о дуодените.
- Лейкоциты свидетельствуют о воспалении.
- Эозинофилы о глистной инвазии, аллергии.
- Эпителий о холециститах, холангитах, дуоденитах.
- Клетки злокачественных новообразований в порции «А».
- Кристаллы холестерина скапливаются при желчнокаменной болезни вместе с микролитами.
- Vegetативные формы лямблий, яйца гельминтов – при паразитарных заболеваниях.

Клинико-диагностическое значение исследования физических свойств порций желчи.

Порция «А»

Количество	Уменьшено при холециститах, гепатитах Увеличено при гиперсекреции Отсутствие при разгаре вирусного гепатита
Цвет	Тёмно-жёлтый при забрасывании порции «В», при гемолитической желтухе Светлый при гепатитах с поражением паренхимы печени, при циррозах печени Кровавый при язвенной болезни 12-перстной кишки, опухоли Фатерова сосочка, геморрагическом диатезе Зеленоватый при застое желчи или инфекции
Прозрачность	При повышенной кислотности желудочного сока, недостаточности привратника – мутная Хлопья – при дуодените
Реакция (pH)	-Кислая – при воспалительном процессе
Плотность	Увеличена – при забрасывании порции «В», при гемолитических желтухах Снижена – при нарушении поступления желчи в дуоденум

Порция «В»

Количество	Уменьшение или отсутствие – при холециститах, желчнокаменной болезни Отсутствует – при опухоли Фатерова сосочка или головки поджелудочной железы
Цвет	Слабая окраска при хронических воспалительных процессах с атрофией слизистой пузыря Очень тёмная окраска при застое желчи в пузыре
Прозрачность	-Хлопья при воспалении
Реакция (pH)	-Кислая – при воспалении
Плотность	Увеличивается при застое, желчнокаменной болезни Снижается при понижении концентрационной способности желчных протоков

Порция «С»

Количество	Отсутствует при закупорке камнем или опухолью
Цвет	Бледная – при гепатитах, циррозе печени Тёмная – при гемолитической желтухе
Прозрачность	Хлопья – при воспалении

Элементы, встречающиеся при микроскопии желчи.

Каждую порцию желчи выливают в чашку Петри и рассматривают поочерёдно на чёрном и белом фоне, выбирая на предметное стекло плотные комочки, слизистые тяжи. Выбранный материал помещают на предметное стекло, накрывают покровным и микроскопируют. Практикуется и другой метод приготовления препаратов для микроскопического исследования. При этом методе желчь центрифугируют 7-10 минут, надосадочную жидкость сливают, а из осадка готовят препарат для микроскопии.

1. Клеточные образования:

Лейкоциты – в норме содержатся единичные в препарате лейкоциты. Увеличение числа лейкоцитов в желчи свидетельствует о воспалении в желчевыводящей системе. Лейкоциты могут попадать в дуоденальное содержимое также из полости рта, желудка и органов дыхания. Лейкоциты желчного происхождения чаще всего располагаются в слизи совместно с большим количеством цилиндрического эпителия.

Эпителиальные клетки встречаются в норме единичные в препарате.

2. Кристаллические образования:

Билирубинат кальция встречается в виде аморфных крупинок золотисто-жёлтого цвета. Если этих образований много, говорят о «жёлтом песке». Иногда билирубинат кальция встречается вместе с кристаллами холестерина.

Кристаллы холестерина в норме содержатся в незначительном количестве, имеют вид тонких бесцветных четырёхугольных пластинок с обломанным углом. При нарушении коллоидной устойчивости желчи, предрасположенности к камнеобразованию в желчи можно увидеть микроскопические камни (**микролиты**) – компактные, многогранные образования, состоящие из холестерина, слизи и извести.

3. Паразиты. Иногда в желчи обнаруживаются **лямблии** – простейшие, паразитирующие в 12-пёрстной и тощей кишках. Подвижны, имеют грушевидную форму. Нередко в содержимом 12-пёрстной кишки обнаруживают **личинки угрицы, яйца гельминтов**.

Копрологическое исследование. **Исследование кала** необходимо при обследовании больных, страдающих заболеваниями пищеварительного тракта, так как позволяет судить о некоторых патологических процессах в ЖКТ и даёт возможность оценить состояние ферментативных систем пищеварительного аппарата.

Материалом для исследования является свежесвыделенный кал, собранный в чистую сухую посуду. Пациент перед исследованием не должен принимать слабительное, препараты висмута и сульфата бария, вводить ректальные свечи на жировой основе.

Физические свойства кала

1. Количество. У взрослых 100-200 г/ день, у детей 70-90 г/день. Количество зависит от принятой пищи, состояния пищеварительного канала, перистальтики кишечника.

- *Меньше нормы* – при запорах.
- *Больше нормы* – при нарушении поступления желчи, недостаточном переваривании в тонком кишечнике (бродильная и гнилостная диспепсия, воспалительные процессы), при колите с поносом, ускоренной эвакуации из тонкой и толстой кишки.
- До 1 кг и более – при недостаточности поджелудочной железы.

2. Консистенция. В норме консистенция плотная, кал оформленный. Консистенция зависит от присутствия воды, жира, растительной клетчатки. В норме каловые массы содержат около 80% воды и около 20% плотных веществ.

- *Мазевидная* – при нарушениях секреции поджелудочной железы, недостатке поступления желчи.
- *Жидкая* – при недостаточном переваривании в тонком кишечнике, быстрой эвакуации, энтеритах, колитах, дизентерии.
- *Пенистая* – при бродильной диспепсии.
- *Овечий кал* – при запорах.

3. Форма. В норме цилиндрическая.

- При стенозах и спазмах в толстом кишечнике – «форма карандаша».
- При растительной пище – *неоформленный, кашицеобразный*.
- При опухолях толстой кишки – «лентовидный».

4. Цвет. В норме коричневый, благодаря наличию стеркобилина. На окраску кала влияют лекарства, пища и патологические примеси.

- *Чёрный, дёгтеобразный стул* носит название – «мелена», бывает при кровотечениях в верхних отделах пищеварительного тракта.

- *Красноватый* – при колитах с изъязвлениями, геморрое.
- *Светло-жёлтый* – при недостаточности поджелудочной железы.
- *Белый, глинистый, «ахоличный»* стул – при не поступлении желчи в кишечник.
- Цвета «*горохового юре*» – при брюшном тифе.
- Цвета «*рисовый отвар*» – при холере.
- Цвета «*малиновое желе*» – при туберкулёзном воспалении кишечника.

5. Запах. Зависит от присутствия индола, скатола, фенола и крезола – продуктов распада белка. При усилении гнилостных процессов в кишечнике запах усиливается.

- *Гнилостный запах* – при недостаточности желудочного пищеварения, гнилостной диспепсии.
- *Зловонный запах* – при нарушении секреции поджелудочной железы, отсутствии поступления желчи.
- *Кислый запах* – при бродильной диспепсии.

6. Реакция. В норме – нейтральная.

- *Кислая реакция* – при бродильной диспепсии.
- *Щелочная реакция* – при недостаточности желудочного переваривания, запорах.
- *Резко щелочная реакция* – при гнилостной диспепсии.

7. Примеси. Диагностическое значение имеют остатки пищи, которая в норме должна полностью перевариваться – это остатки соединительной ткани, жир, мясо – *лиенторея*. **Патологические примеси:** гной, кровь, слизь, конкременты, паразиты.

Определение реакции кала (рН). Лакмусовую бумагу смачивают дистиллированной водой и прикладывают к испражнениям в нескольких местах, продвигая в глубину стеклянной палочкой. Результат учитывают спустя 2-3 минуты, сравнивая с контрольной шкалой.

Определение скрытой крови. *Подготовка пациента к исследованию кала на скрытую кровь:* за 3 дня до исследования нужно избегать: пищу, содержащую мясо, рыбу, зелёные овощи, а также препараты железа. Не чистить зубы щёткой.

Принцип: свойство кровяного пигмента расщеплять перекись водорода с освобождением атомарного O_2 , который окисляет реактив с изменением окраски.

Бензидиновая проба Греггера. На предметное стекло наносят мазок кала. Стекло кладут на чашку Петри, лежащую на белом фоне. Наносят на мазок 2-3 капли бензидинового реактива и столько же перекиси водорода. При *положительной реакции* появляется зелёное или синее окрашивание. Если окраска не появляется или появляется позже 2-х минут, проба считается *отрицательной*.

Амидопириновая проба. Небольшой кусочек кала растирают с 4-5 мл воды и фильтруют. К фильтрату добавляют столько же 5% спиртового раствора амидопирина, несколько капель 30% уксусной кислоты и несколько капель перекиси. В присутствии крови появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Клиническое значение: В норме кал даёт отрицательную реакцию на скрытую кровь. Положительная реакция – при язвах и новообразованиях ЖКТ.

Определение стеркобилина с сулемой (проба Шмидта). *Принцип:* Стеркобилин с сулемой даёт соединение розового цвета, билирубин - зелёного. *Клиническое значение:* в норме проба положительная. Стеркобилин в кале уменьшается при паренхиматозных гепатитах и холангитах. Увеличивается – при гемолитических состояниях. Исчезает – при обтурационной желтухе.

Определение растворимого белка и слизи (проба Трибуле-Вишнякова).

Принцип: сулема и уксусная кислота свёртывают и осаждают белок и слизь. Хлопья осаждаются, и жидкость над осадком просветляется. В норме жидкость над осадком остаётся мутной.

Микроскопическое исследование кала. Готовят 5 препаратов кала:

1 препарат – готовят *нативный препарат*. На предметное стекло наносят 1-2 капли воды или физраствора, которые смешивают с кусочком кала. Накрывают покровным стеклом и микроскопируют сначала при малом, а затем при большом увеличении. В нём можно увидеть большинство элементов, встречающихся как в норме, так и при патологических состояниях: мышечные волокна, растительная клетчатка, кишечный эпителий, лейкоциты, слизь, яйца гельминтов, простейшие и кристаллы.

2 препарат – кал на стекле растирают *с раствором Люголя*. Это позволяет увидеть крахмал, йодофильную флору и цисты простейших.

3 препарат – к густой водной эмульсии кала добавляют каплю раствора *судана III*. Обнаруживают жир и продукты его расщепления: мыла, жирные кислоты. Нейтральный жир – в виде оранжевых капель – лужиц, резко преломляющих свет. Жирные кислоты в виде тонких игольчатых кристаллов, сгруппированных в кучки. Появляются при нарушении усвоения жира в связи с недостаточностью желчи или липазы.

4 препарат – готовят препарат *с метиленовым синим* для обнаружения жирных кислот, мыл и нейтрального жира.

5 препарат – каплю *глицерина* растирают с калом на стекле. Глицерин служит для просветления яиц гельминтов. Одного этого способа для обнаружения яиц гельминтов недостаточно. Для этого применяют специальные методы «обогащения» или концентрации яиц.

Элементы, встречающиеся при микроскопии кала. Микроскопическое исследование испражнений даёт обширную информацию о состоянии слизистой оболочки кишечника, а также позволяет судить о нарушениях пищеварительной и моторной функции желудка и кишечника. При микроскопии в кале можно выявить детрит, остатки пищевого происхождения, элементы слизистой оболочки кишок, кристаллы, микроорганизмы, а также простейших и яйца гельминтов.

1. **Детрит** – составляет основную массу кала и под микроскопом имеет вид аморфных образований, чаще всего серовато-жёлтого цвета. Иногда имеет вид мелких зёрен.
2. **Остатки пищевого происхождения** – можно разделить на три основные группы: остатки белковой пищи, остатки углеводной и жирной пищи.

Мышечные волокна и соединительная ткань – остатки мясной пищи в кале здорового человека не обнаруживаются или обнаруживаются в виде единичных овальных или округлых образований в жёлтого цвета без исчерченности. Эти мышечные волокна принято называть переваренными, в отличие от непереваренных, имеющих вид цилиндрических образований с обрезанными краями и хорошо заметной поперечной (реже продольной) исчерченностью. Обнаружение мышечных волокон в большом количестве служит признаком патологии и указывает на нарушение переваривания белковой пищи. Отмечается при понижении секреторной функции желудка, недостаточности поджелудочной железы, ускоренной эвакуации пищи из желудка или кишечника.

Соединительная ткань в кале здорового человека не обнаруживается. Она появляется при ахилии, недостаточной функции поджелудочной железы, а также при употреблении в пищу плохо проваренного или прожаренного мяса. Под микроскопом имеет вид нежных волокон, сероватого цвета, слабо преломляющих свет.

Растительная клетчатка и крахмал относятся к остаткам углеводной пищи. Растительную непереваримую клетчатку всегда обнаруживают в кале и в большом количестве, что связано с постоянным употреблением растительной пищи. Переваримая клетчатка в кале здорового человека отсутствует, так как подвергается расщеплению микробной флорой кишечника. При ахилии и ахлоргидрии в желудке из-за отсутствия соляной кислоты не происходит разрыхления переваримой клетчатки. Она не переваривается и появляется в кале в виде групп клеток. **Крахмал** находится в крахмальных зёрнах. В норме крахмальные зёрна в кале отсутствуют. Появление крахмальных зёрен чаще всего связано с нарушением амилалитического или бактериального расщепления крахмала. Крахмальные зёрна в каловых массах встречаются внеклеточно и в клетках картофеля, бобов. Внеклеточные крахмальные зёрна имеют вид неправильных обломков. При добавлении раствора Люголя, в зависимости от стадии переваривания, крахмал окрашивается в фиолетовый или красноватый цвет.

В кале здорового человека всегда обнаруживается небольшое количество жирных кислот и их солей. **Нейтральный жир** – отсутствует. **Жирные кислоты** имеют вид длинных заострённых игл, иногда глыбок или капель. После нагревания препарата глыбки жирных кислот сливаются в капли, а при остывании вновь образуют глыбки. Очень часто глыбки становятся неровными, бугристыми и из них образуются характерные игольчатые кристаллы. **Соли жирных кислот (мыла)** образуют кристаллы, очень сходные с кристаллами жирных кислот, но более короткие, часто располагающиеся пучками. При нагревании они не сплавляются в капли. При переваривании и усвоении жира основное значение имеют липаза поджелудочного сока и желчь. При заболеваниях поджелудочной железы, когда выпадает действие липазы, в кале появляется значительное количество нейтрального жира – **стеаторея**. Нейтральный жир в нативном препарате имеет вид бесцветных капель. При окраске метиленовым синим капли нейтрального жира остаются бесцветными, а капли жирных кислот окрашиваются в синий цвет. Увеличение в кале жирных кислот и мыл имеет место при нарушении желчеотделения. При энтеритах, при ускоренной эвакуации из кишечника отмечается увеличение всех видов жиров.

3. **Клеточные элементы. Слизь** – под микроскопом имеет вид сероватых бесструктурных тяжей с единичными клетками цилиндрического эпителия, кровяными элементами, остатками пищи. В кале здорового человека может находиться небольшое количество **цилиндрического эпителия**. При катаральном состоянии слизистой оболочки кишок появляется большое количество отдельных клеток эпителия или целые пласты их. В кале всегда встречаются клетки плоского эпителия из заднепроходного отверстия. **Лейкоциты** – могут находиться либо в слизи, либо вне её. Количество лейкоцитов резко увеличивается при катаральном состоянии слизистой оболочки кишечника, особенно при язвенных процессах в нижних его отделах. **Эритроциты** – можно наблюдать неизменённые или в виде теней, которые трудно распознать. Присутствие эритроцитов указывает на язвенный процесс. Если кровь выделяется из нижнего отдела кишечника, то встречаются неизменённые эритроциты.

При поражении верхних отделов пищеварительного тракта эритроциты ил разрушаются совсем или трудно распознаваемы.

4. **Кристаллические образования** – обычно представлены веществами лекарственного, пищевого и эндогенного происхождения. Диагностическую ценность имеет обнаружение в кале кристаллов эндогенного происхождения. К таковым относят кристаллы трипельфосфатов, гематоидина, билирубина, Шарко-Лейдена. *Кристаллы трипельфосфатов* встречаются в кале с резко щелочной реакцией при усилении гнилостных процессов. *Кристаллы гематоидина* имеют коричневую или золотисто-жёлтую окраску и разнообразную форму. Могут встречаться в виде ромбов, треугольников и т.д. Обычно появляются после кровотечений, так как гематоидин является производным гемоглобина крови. *Кристаллы Шарко-Лейдена* бесцветны, имеют форму вытянутого ромба. Обнаружение их свидетельствует об аллергическом процессе в кишечнике. Очень часто появляются при наличии гельминтов.
5. **Флора** – в кишечнике человека находится большое количество микроорганизмов. Кал на 40-50% состоит из отмерших бактерий. При усилении процессов брожения, особенно при бродильной диспепсии, в кале можно обнаружить йодофильную флору. Она располагается кучками и скоплениями. Морфология её различна: палочки, кокки, дрожжевые клетки и др. Все они обладают свойством окрашиваться раствором Люголя в чёрный или тёмно-синий цвет. В норме йодофильная флора в кале отсутствует.
6. **Дрожжеподобные грибы в кале** — один из главных симптомов кандидоза кишечника. Это заболевание является инфекционным и представляет собой разновидность тяжёлого дисбактериоза, который, в свою очередь, и служит основной причиной его возникновения. Возбудители кишечного кандидоза – это условно-патогенные микроскопические грибы рода кандиды, чьё присутствие в микрофлоре нашего организма неизбежно и само по себе не является опасным для человека, но лишь до тех пор, пока размножение грибка этого рода, а следовательно, и его количество, не выйдет из-под контроля иммунной системы.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Методы исследования желудочной секреции.
2. Микроскопическое и макроскопическое исследование желудочного сока.
3. Расчет кислотности желудочного сока. Методы.
4. Беззондовые методы исследования желудочной секреции.
5. Исследование дуоденального содержимого
6. Понятие о копрограмме.
7. Исследование кала на скрытую кровь.
8. Основные показатели копрограммы и их морфологическая характеристика.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, особенностей заболеваний органов системы пищеварения.
2. Записать цитологические особенности клеточных элементов желудочного и дуоденального содержимого.
3. Записать цитологические особенности основных клеточных элементов кишечного отделяемого при поражениях поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки, нарушения эвакуаторной функции кишечника и врожденной патологии.

Тема занятия 13: Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях органов мочевыделительной системы.

Цель занятия: ознакомиться с основными показателями и методикой проведения общего анализа мочи, исследования мочи по Нечипоренко.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать основные правила сбора мочи для исследования.
- Охарактеризовать общеклиническое исследование мочи.
- Изучить основные показатели, входящие в общий анализ мочи.
- Дать морфологическую характеристику микроскопическим элементам мочи.
- Ознакомиться с методикой проведения исследования мочи по Нечипоренко.
- Уметь интерпретировать полученные результаты исследования мочи при различных патологиях.

Общий анализ мочи – лабораторное исследование мочи, проводимое для нужд медицинской практики, как правило, с диагностической целью. Включает органолептическое, физико-химическое и биохимическое исследования, а также микробиологическое исследование и микроскопическое изучение мочевого осадка.

Моча – биологическая жидкость, в составе которой из организма выводятся продукты обмена веществ. Моча образуется путём фильтрации плазмы крови в капиллярных клубочках и обратного всасывания (реабсорбции) большинства растворённых в ней веществ и воды в канальцах первого порядка (проксимальных) и секретируется в канальцах второго порядка (дистальных). Состав мочи коррелирует с составом крови, отражает работу почек, а также состояние мочевых путей. Диурез – выделение мочи за единицу времени. Различают суточный, дневной и ночной диурез.

Правила сбора мочи. Для анализа следует использовать утреннюю мочу, которая в течение ночи собирается в мочевом пузыре. Перед сбором обязательно следует сначала промыть половые органы. Для сбора предпочтительно использовать промышленно произведённые стерильные контейнеры для биопроб. Анализ должен быть выполнен в течение 3 часов после сбора мочи.

Перед сдачей мочи на анализ запрещается применение лекарственных препаратов, так как некоторые из них оказывают влияние на результаты биохимических исследований мочи. Прием пищи не влияет на результаты исследования.

Транспортировка мочи должна производиться только при плюсовой температуре, в противном случае выпадающие в осадок соли могут быть интерпретированы как проявление почечной патологии.

Органолептическое исследование

Количество. Суточный диурез колеблется в пределах 70-80 % выпитой жидкости, что соответствует 1,5-2 литрам, при обычном питании.

Цвет. Цвет мочи в норме колеблется от соломенного до насыщенного жёлтого, он определяется присутствием в ней красящих веществ – урохромов, концентрация которых в основном и определяет интенсивность окраски (уробилин, урозеин, уроэритрин). Насыщенный жёлтый цвет обычно указывает на относительно высокую плотность и концентрированность мочи. Бесцветная или бледная моча имеет низкую плотность и выделяется в большом количестве.

Изменение окраски мочи может быть связано с рядом патологических состояний. В зависимости от наличия в моче не встречающихся в норме пигментов, её цвет может быть

синим, коричневым, красным, зелёным и пр. Потемнение мочи до тёмно-бурого цвета характерно для больных с желтухой, чаще обтурационной или паренхиматозной, например при гепатите. Это связано с неспособностью печени разрушать весь мезобилиноген, который в большом количестве появляется в моче и, превращаясь на воздухе в уробилин, обуславливает её потемнение.

Красный или розово-красный цвет мочи, похожей на мясные помои, говорит о наличии в ней крови (*макрогематурия*); это может наблюдаться при гломерулонефрите и других патологических состояниях. Тёмно-красная моча бывает при гемоглобинурии вследствие переливания несовместимой крови, гемолитического криза, синдрома длительного сдавливания и др. Кроме того, красная моча бывает при порфирии. Чёрная окраска, появляющаяся при стоянии на воздухе, характерна для алкаптонурии. При большом содержании жира моча может напоминать разбавленное молоко. Серовато-белый цвет мочи может быть обусловлен присутствием в ней гноя (*пиурия*). Зелёный или синий цвет может отмечаться при усилении процессов гниения в кишечнике, когда в моче появляется большое количество индоксилсерных кислот, разлагающихся с образованием индиго; или вследствие введения в организм метиленового синего.

Другими причинами изменения окраски мочи является употребление некоторых продуктов питания и приём отдельных лекарственных препаратов. Например, красный цвет также может быть обусловлен свёклой, амидопирином, антипирином, сантонином, фенилином, большими дозами ацетилсалициловой кислоты. Морковь, рифампицин, фурагин, фурадонин могут обусловить оранжевый цвет, метронидазол – тёмно-коричневый.

Запах

- Запах ацетона – кетонурия
- Запах фекалий – инфекция кишечной палочкой
- Запах зловонный – свищ между мочевыми путями и гнойными полостями и (или) кишечником
- Запах потных ног – глутаровая ацидемия (тип II), изовалериановая ацидемия
- Мышиный (или затхлый) запах – фенилкетонурия
- Запах кленового сиропа – болезнь кленового сиропа
- Капустный запах (запах хмеля) – мальабсорбция метионина
- Запах гниющей рыбы – триметиламинурия
- Запах прогорклый рыбный – тирозинемия
- Запах плавательного бассейна – хокинсинурия
- Запах аммиака – цистит

Пенистость. При взбалтывании мочи на её поверхности образуется пена. У нормальной мочи она необильная, прозрачная и нестойкая. Присутствие в моче белка ведёт к образованию стойкой, обильной пены. У больных с желтухой пена, как правило, окрашена в жёлтый цвет.

Прозрачность. Моча в норме прозрачна. Мутность может быть вызвана бактериями, эритроцитами, клеточными элементами, солями, жиром, слизью. Причины помутнения, как правило, устанавливаются с помощью простых методик:

- при нагревании или добавлении щёлочи исчезает мутность, вызванная уратами
- при добавлении уксусной кислоты исчезает мутность, обусловленная выпадением фосфатов

- при добавлении соляной кислоты – оксалатов. Если муть исчезает при добавлении спирта или диэтилового эфира, это может указывать на присутствие в моче жира.
- муть, связанная с наличием гноя, не исчезает ни от нагревания, ни от добавления кислот, а добавление щёлочи вызывает образование густой стекловидной массы.

Физико-химическое исследование

Плотность. В норме плотность мочи 1010–1024 г/л. Плотность может быть повышена при обезвоживании. Сниженная плотность может свидетельствовать о почечной недостаточности. Повышение температуры в помещении приводит к повышению относительной плотности мочи. Повышают относительную плотность: 1 % сахара в моче на 0,004; 3 г/л белка в моче – на 0,001. В норме относительная плотность мочи колеблется в течение дня, принимая утром максимальные значения, а вечером минимальные. Постоянная пониженная/повышенная относительная плотность в течение дня называется – ИЗО-гипо/гипер-СТЕНУРИЯ.

Кислотность. Обычно показатель pH мочи колеблется от 5,0 до 7,0. Кислотность мочи сильно изменяется в зависимости от принимаемой пищи (например, приём растительной пищи обуславливает щелочную реакцию мочи), физической нагрузки и других физиологических и патологических факторов. Показатель кислотности мочи может служить диагностическим признаком.

Биохимическое исследование

Белок. Отклонением от нормы считается присутствие белка в моче в концентрации более 0,033 г/л – протеинурия. Однако это связано с тем, что разрешающая способность широко применяемых в лабораторной практике методов определения концентрации белка в моче не позволяет обнаруживать белок в концентрации менее 0,033 г/л. Вообще же в утренней порции мочи концентрация белка обычно не превышает 0,002 г/л, а в суточной моче содержится не более 50–150 мг белка.

Протеинурия наблюдается при нарушении проницаемости клубочкового фильтра – гломерулярная протеинурия, при нарушении реабсорбции низкомолекулярных белков эпителием канальцев – тубулярная протеинурия при остром и хроническом гломерулонефрите, амилоидозе почек, диабетической нефропатии, системных заболеваниях соединительной ткани. Тубулярная протеинурия может быть обусловлена интерстициальными нефритом, токсическим повреждением канальцевого эпителия, а также возникать при наследственно обусловленных тубулопатиях. Кроме того, появление белка в моче может происходить при гнойных воспалительных процессах мочевыводящих путей, тяжёлой недостаточности кровообращения, нефропатии беременных, лихорадке. Также кратковременные эпизоды незначительной протеинурии могут проявляться при интенсивной физической нагрузке, быстрой перемене положения тела, при перегревании или переохлаждении организма и после приёма значительного количества богатой неденатурированными белками пищи.

Глюкоза. В норме глюкоза в моче отсутствует, однако допускается ее присутствие в концентрации не более 0,8 ммоль/л. В случае обнаружения сахара в моче возможной причиной могут послужить сахарный диабет или нарушения работы почек. В это случае понадобится проведение дополнительных исследований. В том случае, если причиной сахара в крови послужил сахарный диабет, то концентрация глюкозы крови достигает непереносимых 10,0 ммоль/л. Причины появления: нефротический синдром, сахарный

диабет, острый панкреатит, почечный диабет, синдром Кушинга, феохромоцитома, беременность, чрезмерное потребление сладкого.

Кетоновые тела в моче. Кетоновые тела – это ацетон, ацетоуксусная кислота и оксимасляная. Причиной наличия кетоновых тел в моче являются нарушение обменных процессов в организме. Данное состояние может наблюдаться при патологиях различных систем. Причины появления: сахарный диабет, алкогольная интоксикация, острый панкреатит, ацетемическая рвота у детей, длительное голодание, преобладание в рационе белковой и жирной пищи, после травм затронувших центральную нервную систему, тиреотоксикоз, болезнь Иценко Кушинга.

Билирубин в моче. Билирубин - в норме билирубин должен выводиться в составе желчи в просвет кишечника. Однако, в ряде случаев происходит резкое повышение уровня билирубина крови, в этом случае, функцию выведения этого органического вещества из организма частично берут на себя почки. Причины появления: гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность, желчекаменная болезнь, болезнь Виллебранда, массивное разрушение эритроцитов крови.

Уробилиноген в моче. Уробилиноген – это органическое вещество, которое образуется в просвете кишечника из выделившегося с желчью билирубина. Частично уробилиноген возвращается в кровеносное русло кишечника. С током крови уробилиноген поступает в печень, где повторно выводится с желчью. Однако в ряде случаев, печень не в состоянии связать весь поступивший уробилиноген и его часть поступает в общий кровоток. Этот уробилиноген почки выводят из организма с мочой. Причины появления: массивное разрушение, воспаление, печеночная недостаточность.

Гемоглобин в моче. При массивном разрушении эритроцитов в кровеносное русло может высвобождаться большое количество гемоглобина, который не успевают расщеплять печень и селезенка. В этом случае, свободный гемоглобин частично выводится почками с мочой. В ряде случаев – при сдавливании мышечной ткани, инфаркте миокарда в кровеносное русло может высвобождаться большое количество схожего по строению с гемоглобином миоглобина. Миоглобин, так же выводится частично почками из организма в составе крови.

Причины появления: гемолитическая болезнь, малярия, переливание крови, обширное повреждение мышечной ткани, обширный инфаркт миокарда, ожоги, отравление грибами, фенолом, сульфаниламидными препаратами.

Эритроциты в моче появляются при травматическом повреждении почек (разрыв, ушиб, надрыв), при раке почки, при острых нефритах (гломерулонефрит, пиелонефрит). Также кровь в моче возможна при уретритах, циститах, кровотечениях в уретре или мочеточниках, камнях в почках.

Осадок мочи. Осадок мочи – в общем анализе мочи под осадком понимают осаждающиеся после кратковременного центрифугирования клетки, цилиндры, кристаллы солей. Выделяют организованный (клеточного происхождения) и неорганизованный (соли, бактерии) осадок мочи. Выделяют также элементы внепочечного происхождения (эритроциты, лейкоциты) и почечного (цилиндры, кристаллы солей).

Лейкоциты в моче. В моче лейкоциты могут присутствовать в норме, но в малых количествах – не более 3-х в поле зрения. В том случае, если количество лейкоцитов 3-10 в поле зрения, то такой результат считается сомнительным. Повышение уровня лейкоцитов в моче свыше 10 в поле зрения дает основания заподозрить патологию

мочевыделительной системы. Повышение лейкоцитов в моче может возникать при различных заболеваниях почек, мочеточников, мочевого пузыря или уретры, у мужчин повышение лейкоцитов может быть вызвано простатитом.

Причины лейкоцитурии:

- Заболевания почек:
- Поражение мочеточников:
- Поражение мочевого пузыря: цистит, рак мочевого пузыря.
- Поражение простаты: простатит, рак простаты.
- Поражение уретры: уретрит, мочекаменная болезнь.
- Инфекции наружных половых органов или несоблюдением правил гигиены.
- Наличие лейкоцитов в моче может быть связано с несоблюдением правил гигиены во время забора мочи или с воспалением наружных половых органов.

Эритроциты в моче. В норме эритроциты в моче не должны быть, их присутствие возможно, но в очень малых количествах (не более 3-х в поле зрения). Обнаружение большего количества эритроцитов может свидетельствовать о серьезной патологии почек или мочевых путей. *Причины повышения уровня эритроцитов в моче:* острый гломерулонефрит; нефротический синдром; инфаркт почки; мочекаменная болезнь; рак почки, мочевого пузыря, простаты.

Эритроциты могут быть неизмененные, то есть содержащие гемоглобин, и измененные, свободные от гемоглобина, бесцветные, в виде одноконтурных или двухконтурных колец. Такие эритроциты встречаются в моче низкой относительной плотности. В моче высокой относительной плотности эритроциты сморщиваются.

Эпителий в моче. В мочевом осадке могут встречаться эпителиальные клетки различных типов – почечного эпителия, эпителия мочевого пузыря и др. Наличие в моче эпителия почек свидетельствует о несомненном поражении почек – нефрозе или остром нефрите. Клетки переходного эпителия мочеточников и мочевого пузыря говорят о цистите или воспалении мочеточников. У женщин в моче могут присутствовать клетки плоского эпителия – они попадают из половых путей и не говорят о заболевании почек.

Цилиндры в моче. Цилиндры – это цилиндрические тела, которые в случае серьезной патологии образуются в почечных канальцах. Цилиндры могут быть разными по составу и включать в себя следующие элементы: эритроциты, слущенные клетки почечных канальцев, белок. По внешнему виду они так же отличаются и бывают: зернистыми, гиалиновыми, эритроцитарными. Повышение количества гиалиновых цилиндров (свыше 20 в 1 мл) и обнаружение в любом количестве других видов цилиндров является признаком почечной патологии.

Гиалиновые цилиндры. Эти цилиндры образуются из белка, который не успевает реабсорбироваться во время прохождения первичной мочи по почечным канальцам. Прозрачны, один из концов имеет неровный рваный край, другой конец закруглен. Причины появления: пиелонефрит, хронический или острый гломерулонефрит, прием мочегонных препаратов.

Зернистые цилиндры. Этот вид цилиндров образуется в результате разрушения клеток, выстилающих внутреннюю поверхность почечного канальца. Обнаружение этих цилиндров в любом количестве является патологией. Причины появления: гломерулонефрит, пиелонефрит, вирусные инфекции.

Восковидные цилиндры. Восковидные цилиндры образованы в результате длительного пребывания в просвете канальца гиалинового или зернистого цилиндра. Обнаружение этих цилиндров в любом количестве является патологией. Причины появления: хроническая почечная недостаточность, амилоидоз почек, нефротический синдром.

Эритроцитарные цилиндры. В норме красных клеток крови в просвете почечного канальца не должно быть. Однако, в результате нарушений проницаемости сосудистой стенки почечного клубочка эритроциты могут проникать в просвет почечного канальца. Все проникшие в почечный канал эритроциты выводятся вместе с мочой. Однако в случае массивного проникновения эритроцитов в почечный канал происходит его закупорка с формированием эритроцитарных цилиндров. Причины появления: острый гломерулонефрит, инфаркт почки, тромбоз почечных вен, злокачественная гипертензия.

Эпителиальные цилиндры. Образуются в результате отторжения эпителия почечного канальца. Эти цилиндры свидетельствуют о серьезной почечной патологии. Причины появления: острый канальцевый некроз, острая вирусная инфекция, отравление солями тяжелых металлов и иными нефротоксическими веществами, передозировка токсических для почек препаратов.

Соли в моче. При микроскопическом исследовании мочи в осадке можно обнаружить разнообразные соли, которые при стоянии мочи могут выпадать в осадок в виде кристаллов. Если небольшое содержание солей в моче обнаружено в единичном анализе, и нет других отклонений, то такой анализ можно считать непоказательным. В большинстве случаев повышенное содержание солей в моче не говорит о том, что мочка чрезмерно насыщена этими солями, потому как это может быть связано с изменениями коллоидного состава мочи и ее реакцией, а также может являться следствием употребления в пищу тех или иных продуктов и не представляет особой диагностической ценности. Если солевой осадок значительный и появляется в моче регулярно, то это может быть признаком нарушения работы почек или заболеваний желудочно-кишечного тракта. Избыточное содержание в моче солей может способствовать образованию камней и развитию мочекаменной болезни.

У детей в моче довольно часто можно обнаружить кристаллы солей. В первую очередь это связано с питанием ребенка и слабой способностью почек растворять большое количество солей. Количество солей в моче часто обозначают плюсами от одного до четырех. Наличие в бланке анализа до двух плюсов солей является допустимой нормой.

Важную роль в образовании солей играет pH мочи. В норме моча слабокислая, и резкие колебания pH могут приводить к выпадению солей в осадок. В моче с кислой реакцией в осадок часто выпадают кристаллы мочевой кислоты и ее соли (ураты). В щелочной моче образуются кристаллы мочекислового аммония, углекислого кальция, аморфные фосфаты и трипельфосфаты. Оксалаты могут появляться и в кислой, и в щелочной моче. Чаще всего в осадке мочи обнаруживаются оксалаты, ураты и фосфаты.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуриновых соединений и легко проникает через почечный фильтр. Увеличение уровня мочевой кислоты в крови и повышенное ее выделение с мочой наблюдается у больных, в организме которых происходит гибель большого количества клеточных элементов, из ядер которых освобождаются нуклеиновые основания. Это больные лейкоемией, некоторыми формами гемолитической анемии, полицитемией. Также мочевая кислота

повышается при обширных поражениях легких, отравлении свинцом, у больных острым ревматизмом, при мочекишлом диатезе. Кристаллы мочевой кислоты можно обнаружить у практически здоровых людей в кислой моче при значительной ее концентрации, после употребления большого количества животной пищи. Кристаллы имеют разнообразную форму, размеры, окрашены в золотисто-желтый, кирпично-красный цвет в зависимости от интенсивности окраски мочи. Могут быть бесцветны.

Ураты могут возникать в моче при употреблении в пищу продуктов, богатых пуриновыми основаниями, какао, шоколада, крепкого чая, грибов, копченостей. Также ураты могут появляться после физической нагрузки, при мясной диете, лихорадочных состояниях, большой потере жидкости, мочекишлом диатезе, подагре, лейкозах. При обнаружении большого количества уратов в моче рекомендуется увеличить потребление жидкости до 2,5 литров, а также безпуриновая диета. Полезно пить щелочные минеральные воды, а также употреблять продукты, которые содержат кальций, магний, цинк, витамин А и витамины группы В.

Оксалаты наиболее часто появляются в моче при употреблении в пищу продуктов, богатых щавелевой кислотой и витамином С. Появление оксалатов в моче может быть признаком врожденного нарушения обмена щавелевой кислоты, что может проявляться воспалительными заболеваниями почек и мочекаменной болезнью. Кристаллы оксалатов могут повреждать слизистую, вызывая микрогематурию и раздражение мочевых путей. Также оксалаты могут встречаться в моче при пиелонефрите, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника, язвенном колите, отравлении этиленгликолем. Представляют собой бесцветные, блестящие сильно преломляющие свет кристаллы различной величины в форме октаэдров и прямоугольников, напоминающих почтовые конверты. Иногда встречаются округлые кристаллические формы с перехватом, напоминающие песочные часы, гимнастические гири или банты, а также овоиды, округлые, вытянутые образования, мелкие круглые, похожие на эритроциты, или крупные, правильной круглой формы, похожие на капли жира.

Фосфаты могут обнаруживаться в моче здоровых людей после обильной еды в результате понижения кислотности мочи. Содержание фосфатов повышается при употреблении продуктов, богатых фосфором. Причиной повышения фосфатов может быть щелочная реакция мочи, цистит, промывание желудка, рвота, лихорадка, синдром Фанкони, гиперпаратиреоз. Если в моче присутствуют фосфаты, необходимо ограничить продукты, содержащие много кальция и витамина Д.

Трипельфосфаты встречаются в слабокислой, нейтральной, но чаще в щелочной моче. При центрифугировании на дне пробирки образуется белый осадок, состоящий из прозрачных бесцветных блестящих кристаллов различной величины в виде трех-, четырех- или шестиугольных ромбических призм с косо спускающимися плоскостями (гробовых крышек).

Бактерии в моче. Причиной обнаружения бактерий в моче может быть любая бактериальная инфекция в мочевыводящих путях (цистит, уретрит, простатит, несоблюдение правил подготовки к сбору мочи). Как правило, наличие бактерий в моче в случае инфекции мочевыводящих путей сопровождается симптомами воспаления и наличием в моче большого числа лейкоцитов.

Грибы в моче. Причины наличия грибов в моче:

1. Инфекционные грибковые поражения мочевыводящих путей

2. Грибковые поражения наружных половых органов
3. Иммунодефицитные состояния
4. Длительное применение антибиотиков

Исследование мочи по Нечипоренко назначается для диагностики острых и хронических воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей в случае, если общий анализ мочи выявил повышенное содержание эритроцитов, лейкоцитов или цилиндров в моче осадке. В анализе исследуется точная концентрация лейкоцитов, эритроцитов и цилиндров.

Правила сбора мочи:

- собирается средняя порция утренней мочи после тщательного туалета наружных половых органов без использования мыла.
- моча собирается в чистую тару с плотно закрывающейся крышкой.
- не следует собирать мочу во время менструального кровотечения во избежание ложных результатов исследования.

Методика. 10 мл мочи центрифугируется, затем 9 мл надосадочной жидкости удаляется с помощью пипетки. Осадок тщательно перемешивается и исследуется в камере Горяева. Подсчитывается количество эритроцитов, лейкоцитов и цилиндров во всех отделениях камеры, полученные результаты умножаются на 0,9 для получения количества элементов в 1 мл мочи. Согласно старой методике, подсчет ведется в больших квадратах камеры, а результат умножается на 250.

Референтные величины:

- Лейкоциты: менее 2000 в 1 мл
- Эритроциты: менее 1000 в 1 мл
- Цилиндры: менее 20 гиалиновых в 1 мл, обнаружение любых других видов цилиндров является патологией

Интерпретация результата исследования

Повышены лейкоциты (более 2000 в 1 мл): цистит, пиелонефрит, простатит, мочекаменная болезнь, инфаркт почки.

Повышены эритроциты (более 1000 в 1 мл): острый гломерулонефрит, нефротический синдром, инфаркт почки.

Цилиндры в моче - количество гиалиновых >20, или иные виды цилиндров в любом количестве – признак почечной патологии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Основные показатели общего анализа мочи
2. Микроскопическое и макроскопическое исследование мочи.
3. Организованный осадок мочи.
4. Неорганизованный осадок мочи.
5. Исследование мочи по Нечипоренко.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, особенностей заболеваний органов мочевыделительной системы.
2. Записать цитологические особенности клеточных элементов осадка мочи.
3. Записать цитологические особенности основных клеточных элементов осадка мочи при поражении клубочков, канальцев и интерстициальной ткани почек.

Тема занятия 14: Общеклинические и цитологические исследования при заболеваниях женских половых органов.

Цель занятия: ознакомиться с основными показателями и методикой проведения общего анализа мочи, исследования мочи по Нечипоренко.

Перечень знаний и практических навыков:

- Знать основные правила получения урогенитальных мазков.
- Охарактеризовать подготовку пациента к исследованию .
- Изучить основные показатели, входящие описание вагинального мазка.
- Дать морфологическую характеристику микроскопическим элементам вагинального мазка.
- Ознакомиться с методикой проведения исследования мужского уретрального мазка.
- Охарактеризовать степени чистоты влагалища.
- Уметь проводить исследование урогенитальных мазков при различных патологиях.

Отделяемое урогенитального тракта исследуют микроскопически как для характеристики микробиоценоза, так и для диагностики предрака и онкологии. Микроскопическое исследование мазка включает в себя несколько этапов.

Взятие мазка. Производится с помощью гинекологического зеркала (у женщин) и стерильного тампона (у мужчин). Материал забирается одноразовым шпателем из всех предполагаемых очагов инфекции, чаще всего из трех точек: влагалище, шейка матки и уретры. Одноразовый шпатель представляет собой пластмассовую палочку с расширенным концом, которым гинеколог равномерно распределяет взятый материал по двум чистым предметным стеклам, присваивая мазкам из разных участков буквенные обозначения: «U» — уретра, «C» — шейка матки, «V» - влагалище. Далее взятый материал высушивается и направляется на микроскопию мазка, в лабораторию.

Условия забора материала: пациент не использовал местного лечения в течение последних 48–72 часов; у женщин при исследовании материалов из урогенитального тракта взятие образцов желательно проводить приблизительно в середине менструального цикла (если заболевание не имеет явных проявлений) или в дни, когда нет кровянистых выделений; у мужчин при исследовании материалов взятие образцов из уретры необходимо проводить при условии задержки мочеиспускания не менее 3–4 часов; необходимым условием является отказ от половой близости за 2-3 дня до исследования.

Лабораторное исследование мазков. Фиксированные мазки (первый экземпляр) окрашиваются по Леффлеру метиленовым синим (5-10 минут), затем высушиваются и микроскопируются. При обнаружении диплококков второй мазок красится по Граму и микроскопируется. Во многих лабораториях мазки окрашиваются по Романовскому (вместо окраски по Леффлеру) для предварительной цитологической характеристики.

Расшифровка мазка на флору. Степень чистоты мазка.

- Эпителий (оценивается приблизительно: незначительно, умеренно, обильно, сплошь на все поле зрения);
- Лейкоцитоз (оценивается по количеству клеток в поле зрения: норма – единичные клетки в поле зрения, допускается до 10-15 клеток в поле зрения; если лейкоциты не поддаются подсчету, в заключении пишут: сплошь на все поле зрения);

- Слизь (ее характер: гомогенная, волокнистая, гомоволокнистая; количество: незначительно, умеренно, обильно);
- Бактериальная флора (оценивается характер флоры: палочки, кокки, палочки и кокки; количество: отсутствует, незначительно (+), умеренно (++), значительное количество (+++), сплошь на все поле зрения (++++));
- Наличие ключевых клеток;
- Наличие клеток, спор или мицелия дрожжеподобного грибка;
- Наличие нитей лептотрикс;
- Наличие диплококков (вне- и внутриклеточно);
- Наличие трихомонад;
- Наличие эритроцитов (оценивается количественно: единичные в п/з – норма);
- Наличие сперматозоидов (необходим повторный забор материала).

Эпителий, выстилающий влагалище и шейку матки – многослойный плоский неороговевающий. В нормальном мазке эпителий должен присутствовать в умеренном количестве. Если мазок эпителий не содержит, то есть основание предположить недостаток эстрогенов, избыток мужских половых гормонов. Отсутствие плоского эпителия в мазке свидетельствует об атрофии эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки в норме крупные, полигональной формы с мелким ядром, содержащим конденсированный хроматин.

Лейкоциты мазка — норма до 15 единиц в поле зрения. Небольшое количество лейкоцитов будет считаться нормой лейкоцитов мазка, поскольку лейкоциты выполняют защитную функцию. Повышенные лейкоциты в мазке наблюдаются при воспалении влагалища. Чем больше лейкоцитов в мазке, тем острее протекает заболевание.

Бактериальная флора. Палочки Дедерлейна в мазке составляют нормальную микрофлору влагалища. Они незначительно меняют свою морфологию в зависимости от фазы менструального цикла. Кроме палочек в мазке не должно быть других микроорганизмов. В случае нарушения микробиоценоза влагалища в мазке помимо палочек Дедерлейна может встречаться кокковая флора. Иногда вагинальная микрофлора может состоять исключительно из кокков. Такое состояние называется дисбактериоз влагалища и часто является следствием антибиотикотерапии. В большинстве случаев дисбактериоз не сопровождается повышением количества лейкоцитов в мазке.

Особым вариантом кокковой флоры является микроорганизм **Gardnerella vaginalis**, вызывающий бактериальный вагиноз. Это условно-патогенные микроорганизмы, содержащиеся в нормальной микрофлоре в небольшом количестве. При нарушении микробиоценоза происходит бесконтрольное размножение гарднерелл. Характерной особенностью данного микроорганизма является прилипание к клеткам эпителия с образованием так называемых «ключевых клеток».

Другим патогенным кокковым микроорганизмом является **гонококк**. Морфологически представляют собой диплококки, в форме кофейных зерен, расположенные как внутри нейтрофилов, так и внеклеточно. Гонококки способны ингибировать образование фаголизосом в нейтрофильных лейкоцитах, поэтому персистируют внутриклеточно после фагоцитоза. Чаще всего наличие гонококков сопровождается массивным лейкоцитозом. При обнаружении внутриклеточных диплококков необходима окраска второго мазка по Граму.

При дисбиозе влагалища возможно также размножение **дрожжеподобных грибов**. Такое состояние называется кандидоз влагалища или молочница. Кандиды могут присутствовать в мазке в виде спор, клеток или мицелия. При нарушении микробиотоза влагалища происходит размножение такого условно-патогенного микроорганизма как лептотрикс. Морфологически представляет собой тонкие длинные нити. Часто сопутствует другим урогенитальным инфекциям и его обнаружение является поводом к углубленному обследованию.

Еще один патологический компонент урогенитального мазка – трихомонада (*Trichomonas vaginalis*), возбудитель трихомониаза. Это патогенное простейшее, ланцетовидной формы (в форме груши), с ядром в форме сливовой косточки, расположенном в узкой части клетки и ажурной цитоплазмой. Трихомонады также имеют жгутики, которые в обычном световом микроскопе просматриваются с трудом. Наличие трихомонад в мазке также сопровождается лейкоцитозом мазка.

Женский мазок в норме

Показатель	Влагалище	Цервикальный канал
лейкоциты	0-10 в поле зрения	0-30 в поле зрения
эпителий	зависит от фазы менструального цикла	
слизь	умеренно	
гонококки	не обнаружены	
трихомонады	не обнаружены	
ключевые клетки	не обнаружены	
кандиды	не обнаружены	
микрофлора	грамположительные палочки в большом количестве*	отсутствует

Степень чистоты влагалища - это оценка количества и соотношения нормальной, условно-патогенной и патогенной микрофлоры и клеточных элементов влагалища с помощью световой микроскопии. Оценка влагалищной микрофлоры по классификация F.M. Heurlien в 1910 году, предусматривает дифференциацию на четыре степени "чистоты влагалища" на основании микроскопии мазков, окрашенных по Граму. До сих пор применяется многими лабораториями в России.

- первая степень: реакция содержимого влагалища кислая, в нём содержится много эпителиальных клеток и влагалищных палочек Дедерлейна (молочнокислых бактерий), отсутствуют лейкоциты и патогенные микроорганизмы.
- вторая степень: в содержимом влагалища появляются отдельные лейкоциты, количество молочно кислых бактерий уменьшается, определяются отдельные патогенные микробы, реакция среды кислая.
- третья степень: характеризуется преобладанием лейкоцитов и наличием стрептококков, стафилококков, кишечной палочки, иногда трихомонады, реакция среды щелочная.
- четвёртая степень: бактерии молочнокислого брожения отсутствуют, много лейкоцитов, болезнетворных микроорганизмов, реакция среды щелочная.

Микроскопия уретрального мазка у мужчин. Микрофлора уретры мужчин представлена главным образом эпидермальным стафилококком, некоторыми видами альфа-гемолитических стрептококков, коринебактериями и *Ureaplasma urealyticum* в небольшом количестве. Кроме того, могут выявляться микобактерии смегмы и фузобактерии, представители условно-патогенной флоры, которые попадают туда с

кожных покровов или со слизистой прямой кишки. Верхние отделы мочевыводящих путей должны быть стерильны. Оценить состояние микрофлоры уретры позволяет микроскопическое исследование отделяемого уретры. С его помощью дают полуколичественную оценку общей микробной обсеменённости, состоянию эпителия, выявляют воспаление, определяют состав микрофлоры, а также наличие кандидоза, трихомониаза и гонореи. Чувствительность данного метода для выявления гонореи у мужчин достигает 98 %. Обнаружение более 4 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при увеличении $\times 1000$ и просмотре не менее 5 полей зрения – признак уретрита. При гонорее количество лейкоцитов превышает 10. Для хронического уретрита характерно повышение лимфоцитов, а также количества эпителиальных клеток. Увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и клеток эпителия может указывать на травму или опухоль уретры. Выявление грамотрицательных диплококков, особенно при их внутриклеточной локализации, в сочетании с повышением количества лейкоцитов и малым количеством/отсутствием нормальной микрофлоры скорее всего свидетельствует о гонорее. Для кандидоза характерно наличие в мазке псевдомицелия, для трихомониаза – трихомонад. Атипичные эпителиальные клетки выявляются при новообразованиях уретры.

Материал	Мужчины		Женщины	
Отдел	Лейкоциты	Диагноз	Лейкоциты	Диагноз
Уретра	более 5	Уретрит	более 5	Уретрит
Влагалище			более 10*	Вагинит
Цервикальный канал			более 30*	Цервицит
Секрет простаты	более 10	Простатит		

Мужской мазок в норме

Показатель	Норма (передняя уретра)
лейкоциты	0-5 в поле зрения
эпителий	до 5-10 в п.з.
слизь	умеренно
гонококки	не обнаружены
трихомонады	не обнаружены
ключевые клетки	не обнаружены
кандиды	не обнаружены
микрофлора	единичные кокки

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Забор материала для исследования урогенитального мазка.
2. Характеристика эпителиальных клеток и лейкоцитов в мазке.
3. Характеристика слизи и микрофлоры мазка.
4. Патологические элементы женского мазка: гарднереллы, гонококки.
5. Патологические элементы женского мазка: дрожжевые клетки, лептотрикс.
6. Патологические элементы женского мазка: трихомонады, эритроциты.
7. Степени чистоты влагалища.
8. Исследование уретрального мазка у мужчин.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Записать протокол практического занятия с указанием цели и задач, особенностей заболеваний женских половых органов.
2. Записать цитологические особенности клеточных элементов вагинального отделяемого.

3. Записать цитологические особенности основных клеточных элементов вагинального отделяемого для диагностики степени чистоты, дисбактериоза влагалища, патогенной флоры, вирусной инфекции, микозов.

Тестовые задания для самоконтроля

Выберите один правильный ответ

1. О наличии нефротического синдрома свидетельствует суточная потеря белка с мочой равная...
 - а) 0,5 -1 г;
 - б) 1-3 г;
 - в) 3-3,5 г;
 - г) более 3,5 г;
 - д) в любом количестве.
2. Протеинурия может сопровождать...
 - а) острый гломерулонефрит;
 - б) жировой гепатоз;
 - в) рак печени;
 - г) инфаркт миокарда.
3. Протеинурия может быть показателем поражения...
 - а) поджелудочной железы;
 - б) печени;
 - в) мочевыводящих путей;
 - г) тонкого кишечника.
4. В организме человека внутриклеточная жидкость составляет от общего объема воды...
 - а) 2/3;
 - б) 1/3;
 - в) 1/2;
 - г) 0,2.
5. У взрослых мужчин процентное содержание воды в организме составляет...
 - а) 40%;
 - б) 30%;
 - в) 52%;
 - г) 70%.
6. Общий объем жидкости в организме измеряют с помощью...
 - а) красителя Эванса;
 - б) меченного альбумина;
 - в) маннитола;
 - г) тиосульфата;
 - д) распределению оксидов дейтерия и трития.
7. Величина онкотического давления сыворотки определяется...
 - а) ионами;
 - б) углеводами;
 - в) липидами;
 - г) белками;
 - д) низкомолекулярными азотистыми соединениями.
8. Гипергидратация может возникнуть при всех следующих ситуациях...
 - а) недостаточного потребления воды;
 - б) избыточного образования антидиуретического гормона;
 - в) под влиянием диуретиков;

- г) при питье морской воды;
 - д) обильного потоотделения.
9. Основным ионом, определяющим, перенос воды в организме является...
- а) калий;
 - б) натрий;
 - в) кальций;
 - г) хлор;
 - д) полиэлектролиты белков.
10. К ускорению СОЭ не приводят...
- а) повышение содержания фибриногена;
 - б) повышение содержания глобулиновых фракций;
 - в) изменение в крови содержания гаптоглобулина и альфа-2- макроглобулина;
 - г) нарастание в крови концентрации патологических иммуноглобулинов;
 - д) увеличение концентрации желчных кислот.
11. Увеличение количества ретикулоцитов имеет место при...
- а) апластической анемии;
 - б) гипопластической анемии;
 - в) гемолитическом синдроме;
 - г) метастазах рака в кость.
12. Не сопровождается повышением количества ретикулоцитов в периферической крови...
- а) гемолитическая анемия;
 - б) постгеморрагическая анемия;
 - в) анемия при лучевой болезни;
 - г) мегалобластные анемии на фоне лечения.
13. Под «относительным нейтрофилезом» понимают...
- а) увеличение процентного содержания нейтрофилов при нормальном абсолютном их количестве;
 - б) увеличение процентного и абсолютного содержания нейтрофилов;
 - в) увеличение их абсолютного числа;
 - г) уменьшение процентного содержания нейтрофилов;
 - д) все ответы неправильные.
14. Гранулоциты образуются в...
- а) селезенке;
 - б) костном мозге;
 - в) лимфатических узлах;
 - г) селезенке и лимфатических узлах;
 - д) печени.
15. При остром лейкозе наиболее характерным показателем периферической крови является...
- а) анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз с присутствием бластных форм;
 - б) умеренная анемия, тромбоцитоз, гиперлейкоцитоз с левым сдвигом в лейкограмме до миелоцитов;
 - в) умеренная анемия и тромбоцитопения, лейкоцитоз с лимфоцитозом;
 - г) эритроцитоз, тромбоцитоз, небольшой лейкоцитоз с нейтрофилезом;

- д) нормальное количество эритроцитов и тромбоцитов, небольшая лейкопения без сдвигов в лейкограмме.
16. Инициатором начала свертывания крови является...
- а) фактор I;
 - б) фактор X;
 - в) фактор XII;
 - г) прекалликреин;
 - д) протромбин.
17. В протромбиназообразовании принимает участие освобождающийся из тромбоцитов...
- а) фактор III;
 - б) фактор IV;
 - в) актомиозин;
 - г) тромбоксан;
 - д) все перечисленное верно.
18. Индуктором агрегации тромбоцитов является...
- а) аспирин;
 - б) АМФ;
 - в) АДФ;
 - г) мочевины;
 - д) протромбин.
19. К патологическому состоянию, протекающему преимущественно с гипокоагуляцией, относится...
- а) атеросклероз;
 - б) болезнь Виллебранда;
 - в) облитерирующий эндартериит;
 - г) злокачественные новообразования;
 - д) тромбофлебит.
20. Для предтромботического состояния характерно...
- а) повышение фибринолитической активности;
 - б) повышение агрегации и адгезии тромбоцитов;
 - в) гипофибриногенемия;
 - г) гипокоагуляция;
 - д) тромбоцитопатия.
21. Снижение фибриногена в плазме не наблюдается при...
- а) наследственном дефиците функции фибриногена;
 - б) циррозе печени;
 - в) ДВС-синдроме;
 - г) острой фазе воспаления;
 - д) повышение неинaktivированного плазмина.
22. Основной структурно-функциональный элемент дыхательной системы...
- а) бронхи;
 - б) бронхиолы;
 - в) альвеолярное дерево (ацинус);
 - г) дыхательные бронхиолы;
 - д) альвеолярные мешочки.

23. При остром бронхите в мокроте обнаруживают...
- а) кристаллы гематоидина;
 - б) эластические волокна;
 - в) спирали Куршмана;
 - г) цилиндрический мерцательный эпителий.
24. При бронхопневмониях в мокроте обнаруживают...
- а) коралловидные эластические волокна;
 - б) альвеолярные макрофаги с жировой инфильтрацией;
 - в) спирали Куршмана;
 - г) эозинофилы;
 - д) все перечисленное не верно.
25. Эластические волокна в мокроте обнаруживают при всех следующих заболеваниях, кроме...
- а) туберкулеза;
 - б) рака;
 - в) бронхиальной астмы;
 - г) бронхоэктатической болезни.

Ответы на тестовые задания

№ тестового задания	№ ответа
01	д
02	а
03	в
04	а
05	в
06	д
07	г
08	б
09	б
10	д
11	в
12	в
13	а
14	б
15	а
16	в
17	а
18	в
19	б
20	б
21	г
22	в
23	г
24	в
25	в

Рекомендуемая литература

Основная литература

1. Руководство по организации и практическим аспектам лабораторной медицины [Текст] : учеб. пособие / Яковлев А. Т., Загороднева Е. А., Краюшкина Н. Г. и др. ; ВолгГМУ Минздрава РФ ; [под ред. А. Т. Яковлева]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2018. - 256, [4] с. : табл.
2. Камышников, В.С. Методы клинических лабораторных исследований [Текст] / В.С. Камышников; [под ред. В. С. Камышникова]. – М.:МЕДпресс-информ, 2018. – 736 с.
3. Клиническая лабораторная диагностика [Текст] . Ч.1 / Е. А. Загороднева [и др.] ; ВолгГМУ Минздрава РФ ; [под ред. А. Т. Яковлева]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2015. - 183, [1] с. : ил. - Библиогр. : с. 175-176. - Лицензионный договор от 26.10.15.
4. Клиническая лабораторная диагностика [Текст] : учеб.-метод. пособие. Ч. 2 / Е. А. Загороднева [и др.] ; ВолгГМУ Минздрава РФ ; [под ред. А. Т. Яковлева]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2015. - 175, [1] с. : ил. - Библиогр. : с. 169-170. - Лицензионный договор от 26.10.15.
5. Очерки клинической лабораторной диагностики [Текст] : учеб. пособие. Ч. 1 / А. Т. Яковлев [и др.] ; ВолгГМУ Минздрава РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2017. - 72, [4] с. : ил., табл. - Лицензионный договор б/н от 15.10.2017.
6. Очерки клинической лабораторной диагностики [Текст] : учебное пособие. Ч. 2 / А. Т. Яковлев [и др.] ; Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский государственный медицинский университет. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2019. - 85, [2] с. : ил., табл. - Библиогр.: с. 84-85. - Лицензионный договор б/н от 21.03.2019.
7. Очерки клинической лабораторной диагностики [Текст] : учебное пособие. Ч. 3 / А. Т. Яковлев [и др.] ; Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский государственный медицинский университет. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2019. - 97, [2] с. : ил., табл. - Библиогр.: с. 96-97. - Лицензионный договор б/н от 21.03.2019.
8. Кишкун А.А., Централизация клинических лабораторных исследований / Кишкун А.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-3568-7 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970435687.htm>
9. Кишкун, А. А. Назначение и клиническая интерпретация результатов клинических лабораторных исследований [Текст]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 446 с.

Дополнительная литература

1. Биохимия [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Е. С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
2. Клиническая цитология [Текст] : учеб.-метод. пособие / Е. А. Загороднева [и др.] ; ВолгГМУ Минздрава РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 183, [5] с. : ил. - Библиогр. : с. 177-179. - Лиц. договор от 26.10.2015.
3. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Кишкун А. А. . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2015 . – 976 с.:ил. - Режим доступа : <http://www.studentlibrary.ru>
4. Клиническая биохимия [Электронный ресурс] : учеб. пособие / под ред. В. А. Ткачука; [авт.: В. Н.Бочков, А. Б. Добровольский, Н. Е. Кушлинский и др.]. - 3-е изд., испр. и доп. . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2008 . - 454 с.: ил. . - Режим доступа:

<http://www.studentlibrary.ru>

Алексеев В.В.

5. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. Т. 1 : практическое руководство / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко; Алексеев В.В.; Карпищенко А.И. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 472 с. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970422748.html>. - ISBN ISBN 978-5-9704-2274-8.