**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ**

* Изменение объема циркулирующей крови (гипер- и гиповолемии)
* Изменение физико-химических свойств крови
* Патология системы эритроцитов
* Патология системы лейкоцитов
* Патология системы гемостаза

Изменения в системе крови, связанные *с изменением ОЦК* могут привести к гипер- или гиповолемии. В свою очередь, в зависимости от показателей гематокрита выделяют простую (показатель гематокрита не меняется), олигоцитемическую (гематокрит уменьшается) и полицитемическую (гематокрит повышается) гипер- и гиповолемию (см. слайд 5).

Олигоцитемическая нормоволемия характеризуется уменьшением количества форменных элементов крови (эритроцитов) на фоне нормального ОЦК. Примером такого вида нарушения является апластическая анемия и состояние, развивающееся 1-2 суток после острой кровопотери.

Примером полицитемической нормоволемии наблюдается при инфузиях эритроцитарной массы и хронических гипоксиях.

Простая гиповолемия возникает на первой стадии острой кровопотери. Олигоцитемическая гиповолемия наблюдается при массивном гемолизе эритроцитов и наблюдаетс при анемии Аддисона-Бирмера.

Полицитемическая гиповолемия развивается при обезвоживании организма (профузный понос, неукротимая рвота, интенсивное потоотделение, гипервентиляция, полиурия, обширные ожоги, несахарный диабет), шоке (за счет повышения проницаемости сосудов).

Простая гиперволемия возникает при гемотрансфузии и напряженной физической работе. Олигоцитемическая гиперволемия развивается при задержке воды в организме в результате гиперсекреции АДГ, введинии плазмозаменителей. Полицитемическая гиперволемии наблюдается при гипоксии, болезни Вакез-Ослера.

Изменения физико-химических свойств крови могут быть связаны с изменением:

* удельного веса крови
* вязкости крови
* осмолярности крови
* резистентности эритроцитов
* скорости оседания эритроцитов

При обезвоживании и патологиях, сопровождающихся сгущением крови, *удельный вес* и ее вязкость повышаются, а при разжижении крови (гидремия) эти показатели уменьшаются.

При повышении осмотического давления крови за счет перехода жидкости из эритроцитов в плазму эритроциты сморщиваются.

*Осмотическая резистентность эритроцитов* определяется соотношением площади клеточной поверхности к ее объему. При наследственной гемолитической анемии новорожденных, наследственном сфероцитозе, гемобластозах, бронхопневмонии, циррозе печени осмотическая резистентность эритроцитов уменьшается. А при механической желтухе, гиперхолестеринемии, железодефицитной анемии, талассемии, серповидноклеточной анемии и после массивной кровопотери осмотическая резистентность эритроцитов повышается.

*Изменения СОЭ* (скорости оседания эритроцитов) представлены на слайде 7.

Ниже представлены качественные изменения эритроцитов.

*Анизоцитоз* – это обнаружение в периферической крови эритроцитов различного размера (макроциты, микроциты, шизоциты).

*Пойкилоцитоз* – это появление в периферической крови эритроцитов различной формы (сфероциты, акантоциты и.д.).

К наиболее важным характеристикам эритроцитов относятся:

- *средний объем клетки (MCV- mean corpuscular volume),* выражаемый в фемтолитрах (фл);

- *среднее содержание гемоглобина в клетке (MCH – mean corpuscular hemoglobin),* выражаемое в пикограммах (пг);

**-** *средняя концентрация гемоглобина в клетке* в данном объеме плотно осажденных эритроцитов (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration), выражаемая в граммах на децилитр (г/дл);

- *ширина распределения эритроцитов* (коэффициент вариации объема эритроцитов).

 Одной из дегенеративных форм эритроцитов являются эритроциты с различными включениями (тельца Жолли, кольца Кебота, тельца Гейнца). При замене нормобластического эритропоэза на мегалобластический в крови обнаруживаются клетки патологической регенерации – мегалобласты и мегалоциты.

К количественным изменениям эритроцитов относятся эритроцитоз и анемии.

**Эритроцитоз**– увеличение количества эритроцитов в единице объема крови. Выделяют абсолютный и относительный эритроцитоз.

*Абсолютный эритроцитоз* – увеличение количества эритроцитов в единице объема крови за счет ускорения эритропоэза. Различают его первичную и вторичную формы. При истинной полицитемии - болезни Вакеза-Ослера развивается *первичный абсолютный эритроцитоз*. *Вторичный абсолютный эритроцитоз* выявляется в результате повышения синтеза эритропоэтина в почках, что наблюдается при нейрогуморальных нарушениях (тиреотоксикоз, синдром Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизм и др.), гипоксии, синтезе эритропоэтина некоторыми опухолевыми клетками (гипернефрома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудка и др.).

*Относительный эритроцитоз* – повышение количества эритроцитов в единице объема крови в результате уменьшения объема плазмы.

**Анемия –** гематологический синдром или самостоятельное заболевание, характеризующееся снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в единице объема крови, а также качественными изменениями эритроцитов. Классификация анемий основывается на нескольких принципах. Различают следующие виды анемий:

* **По цветному показателю** – нормо-, гипо-, гиперхромная
* **По типу регенерации** – регенераторная, гипо-, гиперрегенераторная
* **По клиническому течению** – острая, хроническая
* **По типу эритропоэза** – нормобластная, мегалобластная
* **По патогенезу** – постгеморрагическая, гемолитическая, дисгемопоэтическая.

***Постгеморрагические анемии****.*

Острая постгеморрагическая анемия развивается вследствие быстрого снижения объема циркулирующей крови. Если оно значительно, то могут наступить сердечно-сосудистый коллапс, шок и смерть. Клиническая картина зависит от скорости кровотечения, а также от того, какое это кровотечение — наружное или внутреннее. Если кровотечение быстро остановлено, объем крови восстанавливается за счет поступления в сосудистую систему жидкости из интерстициального компартмента. Приток жидкости приводит к разжижению крови и снижению уровня гематокрита. Уменьшение оксигенации индуцирует повышенную секрецию почками эритропоэтина, стимулирующего пролиферацию коммитированных эритроидных клеток-предшественников (колониеобразующих единиц эритроцитов) в костном мозге. Необходимо ~ 5 сут, чтобы потомки этих колониеобразующих единиц эритроцитов созрели и появились в периферической крови как новообразованные эритроциты (ретикулоциты). Если эритроциты попадают в ткани, то железо из гемоглобина используется повторно, тогда как в случае кровоизлияния в кишечник или наружного кровотечения возможен дефицит железа, который может воспрепятствовать восстановлению нормального количества эритроцитов.

В результате значительного кровотечения происходят изменения, относящиеся не только к эритроцитам, но также к лейкоцитам и тромбоцитам. Если кровотечение достаточно массивное, чтобы вызвать падение кровяного давления, компенсаторное высвобождение адренергических гормонов мобилизует гранулоциты из внутрисосудистого маргинального пула и возникает *лейкоцитоз*. Первоначально эритроциты выглядят нормальными по величине и цвету (нормоцитарные нормохромные). Однако по мере возрастания их продукции в костном мозге резко повышается количество ретикулоцитов *{ретикулоцитоз),* достигающее 10-15% через 7 сут. Ретикулоциты больше нормальных эритроцитов по размеру (макроциты), имеют сине-красную полихроматофильную цитоплазму. Восстановление организма в ранние сроки после кровопотери часто сопровождается *тромбоцитозом,* возникающим в результате повышенной продукции тромбоцитов. *См.слайд 14.*

Хроническая кровопотеря приводит к анемии только в тех случаях, когда скорость кровопотери превышает регенеративную способность костного мозга или истощаются запасы железа (*железодефицитная анемия*).

***К анемиям, развивающимся вследствие нарушения гемопоэза*** относятся железодефицитная, В12- и фолиеводефицитная анемия, гипо- и апластические анемии.

*Железодефицитная анемия.*

*Этиология*. Причинами дефицита железа могут быть:

1) недостаток железа в пище;

2) нарушение абсорбции;

3) повышенная потребность в железе;

4) хроническая кровопотеря (что наиболее важно).

Чтобы поддерживать нормальный баланс железа, каждые сутки из пищи должно абсорбироваться ~ 1 мг железа. Поскольку из поступающего с пищей железа абсорбируется только 10—15%, то ежедневно в организм взрослого мужчины должно поступать 7-10 мг железа, а взрослой женщины — 7-20 мг. Среднесуточный прием железа с пищей в западных странах составляет ~ 15-20 мг, это количество для большинства мужчин избыточно, а для многих женщин — минимально необходимо. Биодоступность железа в пище — столь же важный фактор, как и его общий уровень. Железо гема абсорбируется в гораздо большей степени, чем неорганическое железо, на абсорбцию которого влияют другие компоненты пищи. Абсорбцию неорганического железа повышают аскорбиновая кислота, лимонная кислота, аминокислоты и сахара, присутствующие в пище, а ингибируют абсорбцию соли дубильной кислоты (содержатся в чае), карбонаты, оксалаты и фосфаты. Недостаток железа в пище редко встречается в развитых странах, где ~ 65% алиментарного железа представлено в легко абсорбируемой гемовой форме, обеспечиваемой мясной пищей. Иное наблюдается в развивающихся странах, где источником железа служит в основном растительная пища, в которой оно присутствует в плохо абсорбируемой неорганической форме. Недостаток железа в пище отмечается в особых группах населения:

* грудные дети, составляющие группу высокого риска вследствие очень малого содержания железа в грудном молоке. Грудное молоко человека содержит лишь = 0,3 мг/л железа. Количество железа в коровьем молоке в 2 раза выше, однако его биодоступность низкая;
* бедные люди, питание которых недостаточно в любом возрасте вследствие социально-экономических причин;
* пожилые люди, употребляющие мало мяса в силу низких доходов или плохого состояния зубов;
* подростки, употребляющие нездоровую (суррогатную) пищу.

Нарушение абсорбции происходит при спру, стеаторее и хронической диарее. Гастрэктомия ухудшает абсорбцию, уменьшая содержание соляной кислоты и время прохождения пищи через двенадцатиперстную кишку. Как указано ранее, на абсорбцию влияют также специфические компоненты пищи.

Повышенная потребность в железе служит важной причиной его дефицита у детей и подростков, а также у женщин во время беременности и в период предменопаузы. Женщины из бедных слоев общества, много и часто рожающие, имеют крайне высокий риск развития дефицита железа.

Наиболее распространенной причиной дефицита железа в западных странах является хроническая кровопотеря. Наружное кровотечение или геморрагии в желудочно-кишечный, мочевой либо половой тракты истощают запасы железа. При дефиците железа у взрослых мужчин и женщин после менопаузы в западных странах следует прежде всего думать о кровотечении в желудочно-кишечном тракте, если не доказано иное. Сразу же пытаться объяснить дефицит железа у таких лиц другими причинами — значит пропустить скрытый рак органов пищеварения или другое поражение с кровотечением. При внимательном клиническом исследовании пациента с необъяснимой железодефицитной анемией иногда обнаруживают скрытое кровотечение или опухоль и тем самым спасают жизнь больного.

*Патогенез.* Независимо от причин дефицит железа приводит к микроцитарной гипохромной анемии. В начале хронической кровопотери или развития других состояний на фоне отрицательного баланса железа его резервов в форме ферритина и гемосидерина может быть достаточно, чтобы поддержать нормальные уровни гемоглобина, гематокрита, железа в сыворотке и насыщение им трансферрина. В результате прогрессирующего истощения этих резервов сначала снижаются уровни железа в сыворотке и насыщения им трансферрина, не вызывая анемии. На этой ранней стадии возрастает эритроидная активность в костном мозге. Анемия появляется лишь тогда, когда запасы железа истощены полностью, что сопровождается снижением содержания железа в сыворотке, ферритина и уровня насыщения железом трансферрина.

*Клинические признаки.* Клинические проявления анемии неспецифичны и подробно были описаны ранее. Доминирующие признаки и симптомы часто обусловлены причинами развития анемии, например желудочно-кишечными или гинекологическими заболеваниями, недостаточным питанием, беременностью и мальабсорбцией. При тяжелом и продолжительном дефиците железа истощение железосодержащих ферментов в клетках всего организма проявляется также *койлоиихией* (вогнутые ногти), алопецией, атрофическими изменениями языка и слизистой оболочки желудка и кишечной мальабсорбцией. Снижение количества железа в центральной нервной системе может привести к извращению аппетита, при котором больные начинают употреблять в пищу несъедобные предметы, например глину, или такие пищевые ингредиенты, как мука. У больных периодически отмечаются движения нижних конечностей во время сна. Дегенерация мышц пищевода, микроцитарная гипохромная анемия и атрофический глоссит — триада главных признаков редкого *синдрома Пламмера-Винсона*.

Диагноз «железодефицитная анемия» основывают на данных лабораторных исследований. Уровни гемоглобина и гематокрита обычно умеренно снижены. Также наблюдаются микроцитоз, гипохромия и умеренная степень пойкилоцитоза. Содержание железа и ферритина в сыворотке снижено, а общая железосвязывающая способность плазмы, отражающая уровень трансферрина, высока. Низкий уровень железа в сыворотке в совокупности с повышенной железосвязывающей способностью плазмы приводит к падению насыщения трансферрина ниже 15%. Уменьшение запасов железа ингибирует синтез гепсидина, и его уровень в сыворотке снижается. При неосложненном дефиците железа терапия железосодержащими препаратами *per os* примерно через 5-7 сут приводит к повышению количества ретикулоцитов, затем наблюдается постепенное увеличение количества эритроцитов и нормализация показателей красной крови *(см.слайд 16)*.

*Анемия при хронических заболеваниях.*

Нарушение продукции эритроцитов, ассоциированное с хроническими заболеваниями, — распространенная причина анемии среди госпитализированных пациентов в США. Такая анемия связана с уменьшением пролиферации эритроидных клеток-предшественни- ков и нарушением утилизации железа. Хронические заболевания, ассоциированные с данной формой анемии, делят на три категории:

1. Хронические микробные инфекции, например остеомиелит, бактериальный эндокардит, абсцесс легких.

2. Хронические иммунные заболевания, например ревматоидный артрит и регионарный энтерит.

3. Неоплазии, например карциномы легкого и молочной железы и лимфома Ходжкина.

Анемия при хронических заболеваниях возникает в условиях персистирующего системного воспаления и ассоциируется с низким уровнем железа в сыворотке, уменьшенной общей железосвязывающей способностью плазмы и обильными запасами железа в тканевых макрофагах. Наблюдаемым отклонениям способствуют различные эффекты воспаления. Наиболее важные из них связаны с некоторыми воспалительными медиаторами, особенно IL-6, стимулирующими повышенную продукцию гепсидина в печени. Как было указано при описании железодефицитной анемии, гепсидин ингибирует функцию ферропортина в макрофагах и уменьшает перенос железа из запасного пула к развивающимся эритроидным клеткам-пред- шественникам в костном мозге. В результате эритро- идные клетки-предшественники «голодают» при избытке железа. Кроме того, эти клетки пролиферируют неадекватно, т.к. уровень эритропоэтина несоразмерно низок для анемии данной степени. Точный механизм всех этих нарушений неясен. Однако у трансгенных мышей, экспрессирующих высокий уровень гепсидина, развивается микроцитарная анемия, ассоциированная с низким уровнем эритропоэтина, указывая на то, что гепсидин прямо или косвенно подавляет продукцию эритропоэтина.

Анемия при хронических заболеваниях обычно слабая, доминируют симптомы основного заболевания. Эритроциты могут быть нормоцитарными нормохром- ными или микроцитарными гипохромными, как при железодефицитной анемии. Наличие увеличенных запасов железа в макрофагах костного мозга, высокий уровень ферритина в сыворотке и сниженная общая железосвязывающая способность плазмы позволяют легко исключить дефицит железа как причину анемии. Только успешное лечение основного заболевания дает возможность надежного устранения анемии. Однако у некоторых пациентов, в частности со злокачественной опухолью, благоприятный эффект оказывает введение эритропоэтина.

 *В12- и фолиеводефицитная анемия.*

*Этиология.* Дефицит витамина В12 может быть связан со снижением поступления в организм (диета, вегетарианство), нарушением его абсорбции (вследствие дефицита внутреннего фактора Касла, мальабсорбции, диффузных заболеваний кишечника, резекции или воспаления подвздошной кишки, заражения широким лентецом, конкуренции паразитов с организмом-хозяином за витамин).

*Патогенез.* Основным признаком мегалобластных анемий, возникающих по различным причинам, служит нарушение синтеза ДНК, приводящее к характерным морфологическим изменениям, включая присутствие аномально крупных эритроидных клеток-предшественников и эритроцитов.

Витамин B12 и фолиевая кислота являются коферментами, необходимыми для синтеза тимидина, входящего в состав ДНК. Дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты или нарушения их метаболизма влекут за собой дефект созревания ядра вследствие нарушения синтеза ДНК, что приводит к замедлению или остановке клеточного деления.

У человека известны только две реакции, в которых необходимо участие витамина В12.. В одной из них метилкобаламин служит незаменимым кофактором при превращении гомоцистеина в метионин под влиянием метионинсинтазы. В этой реакции метилкобаламин отдает метильную группу и превращается в тетрагидрофолиевую кислоту. Она играет кардинальную роль, т.к. она необходима для превращения дезоксиуридинмонофосфата в дезокситимидинмонофосфат, непосредственный предшественник ДНК. Дефицит тетрагидрофолиевой кислоты может усиливать дефицит внутренних фолатов из-за отсутствия синтеза метаболически активных полиглутамилированных форм. Это обусловлено участием витамина B12 в синтезе метионина, который переносит углеродные группы, необходимые для образования фолатполиглутаматов. Каковым бы ни был механизм, отсутствие фолатов — первейшая причина анемии при дефиците витамина В12, поскольку введение фолиевой кислоты улучшает состояние пациентов. Неврологические осложнения, обусловленные дефицитом витамина В12, менее понятны, т.к. введение фолиевой кислоты их не устраняет.

Другая известная реакция, зависимая от витамина B12, — изомеризация метилмалонил-кофермента А в сукцинил-кофермент А, для которой необходим аде- нозилкобаламин в качестве простетической группы метилмалонил-кофермент А-мутазы. Дефицит витамина B12 приводит к повышению уровня метилмалоновой кислоты в плазме и моче. Прерывание этой реакции с последующим накоплением метилмалоната и пропионата может привести к образованию и включению аномальных жирных кислот в липиды нейронов. Предполагают, что эта биохимическая аномалия способствует разрушению миелина и тем самым вызывает неврологические осложнения при дефиците витамина B12 (фуникулярный миелоз). Однако такая гипотеза вызывает сомнения, т.к. у некоторых пациентов с наследственным дефицитом метилмалонил-кофермент А-мутазы, у которых осложнения обусловлены метилмалонилацидемией, отсутствуют неврологические осложнения, наблюдаемые при дефиците витамина B12.

 Особой формой витамин В12-дефицитной анемии является ***пернициозная анемия***, которая возникает в результате аутоиммунной реакции, мишенью которой служит слизистая оболочка желудка. Гистологически определяют *хронический атрофический гастрит,* характеризующийся утратой париетальных клеток, выраженным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток, и мегалобластными изменениями клеток слизистой оболочки, подобными наблюдаемым у эритроидных клеток-пред- шественников.

У многих пациентов присутствуют аутоантитела трех типов. Около 75% пациентов имеют *антитела типа I,* блокирующие связывание витамина B12 с внутренним фактором. Эти антитела присутствуют и в плазме, и в желудочном соке. *Антитела типа II* препятствуют связыванию комплекса «внутренний фактор-витамин B12» с рецепторами в подвздошной кишке. Антитела типа II определяются у значительной части больных пернициозной анемией. *Антитела типа III* есть у 85-90% пациентов. Эти антитела распознают *а-* и (3-субъединицы протонной помпы, которая в норме локализуется в микроворсинках каналикулярной системы париетальных клеток желудка. Эти антитела неспецифичны для пернициозной анемии, поскольку обнаруживаются у 50% пожилых с идиопатическим хроническим гастритом, не ассоциированным с пернициозной анемией.

Аутоантитела имеют диагностическую ценность, однако не являются первичной причиной патологии желудка. Скорее всего, поражение слизистой оболочки желудка инициирует ответ аутореактивных Т-клеток, которые продуцируют аутоантитела, усиливающие повреждение эпителия желудка. Когда общее количество клеток, секретирующих внутренний фактор, падает ниже порогового уровня (а также истощается резерв витамина B12), развивается анемия. В экспериментах на животных с аутоиммунным гастритом, опосредованным Т-клетками CD4+, образуются аутоантитела, напоминающие аутоантитела при пернициозной анемии. Это подтверждает первостепенную роль Т-клеточного иммунитета. Как правило, пернициозная анемия сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно аутоиммунным тиреоидитом и воспалением надпочечников. Склонность к развитию множественных аутоиммунных заболеваний, включая пернициозную анемию, обусловлена специфическими вариантами последовательности *NALP1 —* гена врожденного иммунного рецептора, картированного на хромосоме 17р13.

Дефицит витамина B12 ассоциируется не только с пернициозной анемией, но и с другими заболеваниями. Большинство из них связано с нарушением абсорбции витамина B12. При ахлоргидрии и нарушении секреции пепсина (что наблюдается у некоторых пожилых) витамин B12 с трудом отделяется от белков пищи. После резекции желудка внутренний фактор не поступает в подвздошную кишку. При утрате экзокринной функции поджелудочной железы витамин B12 не может высвобождаться из комплекса R-B12. Резекция подвздошной кишки или ее диффузное заболевание может удалить или повредить участок абсорбции комплекса IF-B12. Ленточные черви способны конкурировать с организмом-хозяином за витамин B12 и индуцировать его дефицит. В некоторых ситуациях, например во время беременности, при гипертиреозе, хронической инфекции и диссеминированной злокачественной опухоли, повышенная потребность в витамине B12 может вызвать относительный дефицит его даже при нормальной абсорбции.

Картина крови при В12-дефицитной анемии отображена на *слайде 17*.

Клинические признаки, на основании которых ставят диагноз «пернициозная анемия»:

1) мегалобластная анемия от умеренной до тяжелой степени;

2) лейкопения с присутствием гиперсегментированных гранулоцитов;

3) низкий уровень витамина В12 в сыворотке;

4) повышенный уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке.

Диагноз подтверждается резким увеличением количества ретикулоцитов и возвращением уровня гематокрита к норме начиная приблизительно с 5-го дня после парентерального введения витамина В12. Антитела к внутреннему фактору, содержащиеся в сыворотке, высокоспецифичны для пернициозной анемии. Наличие антител к внутреннему фактору в большей степени свидетельствует о пернициозной анемии, чем наличие или отсутствие дефицита потребления витамина B12.

Лица с атрофическими или метапластическими изменениями слизистой оболочки желудка, ассоциированными с пернициозной анемией, подвержены повышенному риску развития карциномы желудка. Как было указано ранее, у лиц с дефицитом витамина Bt2 уровень гомоцистеина в сыворотке повышен. Такое повышение — фактор риска развития атеросклероза и тромбоза, и есть мнение, что дефицит витамина B12 повышает частоту сосудистой патологии. При парентеральной или высокодозной терапии витамином B12 *per os* анемию удается излечить, а периферические неврологические изменения начинают регрессировать или по меньшей мере не прогрессируют. Однако изменения слизистой оболочки желудка и риск развития рака желудка сохраняются.

***Гипо-, апластические анемии*** — это синдром хронической первичной недостаточности гемопоэза с одновременным присутствием панцитопении (анемии, нейтро- пении и тромбоцитопении). По всей видимости, у большинства пациентов развитие заболевания инициируют аутоиммунные механизмы. Способствующим фактором, по крайней мере у некоторых пациентов, вероятно, служат наследственные или приобретенные нарушения кроветворных стволовых клеток (КСК).

*Этиология.* Наиболее часто эти анемии вызваны воздействием химических веществ и лекарственных средств. Некоторые препараты и химические вещества (включая многие противоопухолевые химиотерапевтические вещества и органический растворитель бензол) вызывают дозозависимую и обратимую супрессию костного мозга. В других случаях апластическая анемия возникает непредсказуемым образом по типу идиосинкразии в ответ на лекарственные средства (например, хлорамфеникол и соли золота), обычно не вызывающие супрессию костного мозга.

Персистирующая аплазия костного мозга может появиться после различных вирусных инфекций; чаще всего после вирусного гепатита типа не-А, не-В, не-С, не-G (5-10% случаев). Почему апластическая анемия возникает только у некоторых индивидов, до сих пор неизвестно.

Облучение всего тела может разрушать КСК в зависимости от дозы облучения. У лиц, получавших терапевтическое облучение или подвергшихся облучению в результате несчастного случая (например, как это было в Чернобыле), существует риск развития аплазии костного мозга.

В основе некоторых форм апластической анемии лежат наследственные дефекты. Анемия Фанкони представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефектами мультибелкового комплекса, необходимого для репарации ДНК. Гипофункция костного мозга становится очевидной в раннем периоде жизни и обычно сопровождается множественными врожденными аномалиями, например гипоплазией почек и селезенки, аномалиями костей, чаще всего большого пальца кисти и лучевых костей. Наследственные дефекты теломеразы обнаруживаются в 5-10% случаев апластической анемии, возникающей у взрослых. Напомним, что теломераза необходима для клеточного «бессмертия» и неограниченной репликации, поэтому последствием частичного дефицита активности теломеразы могут быть преждевременное истощение КСК и аплазия костного мозга. Аномально короткие тело- меры, которые обнаруживаются в клетках костного мозга у 50% лиц, страдающих апластической анемией, встречаются более часто, чем мутации теломеразы. Остается неясным, обусловлено ли это укорочение какими-то другими дефектами теломеразы или является следствием избыточной репликации стволовых клеток.

В большинстве случаев инициирующий фактор идентифицировать не удается; ~ 65% случаев попадает в эту идиопатическую категорию.

*Патогенез.* Патогенез апластической анемии изучен не полностью. Маловероятно, что в основе всех случаев лежит единый механизм. Однако очевидно, что существуют два основных этиологических фактора: внешняя, иммуиоопосредоваииая супрессия костномозговых клеток-предшественников и внутренняя аномалия стволовых клеток.

Все большее внимание привлекает экспериментальная модель, в которой активированные Т-клетки супрессируют КСК. Вначале могут произойти антигенные изменения стволовых клеток в результате действия лекарственных средств, инфекционных агентов или других, неизвестных внешних воздействий. Это вызывает клеточный иммунный ответ, в течение которого активированные ТН1-клетки продуцируют цитокины, например IFN-γ и TNF, которые супрессируют и убивают гемопоэтические клетки-предшественники. Такое представление подкрепляется рядом наблюдений.

Исследование немногих сохраняющихся при апластической анемии стволовых клеток костного мозга показало, что у них повышена экспрессия генов, участвующих в апоптозе и активирующих пути клеточной гибели. Примечательно, что экспрессия тех же генов повышена у нормальных стволовых клеток, подвергнутых действию IFN-y.

Еще более убедительные (основанные на клиническом опыте) данные получены при изучении эффектов иммуносупрессивной терапии. Антитимоцитарный глобулин и другие иммуносупрессивные агенты, например циклоспорин, вызывают реакцию в 60-70% случаев. Предполагают, что действие этих лекарственных средств основано на супрессии или гибели клонов аутореактивных Т-клеток. Природа антигенов, распознаваемых аутореактивными Т-клетками, изучена недостаточно. В некоторых случаях мишенями могут быть связанные с GPI белки. Этим можно объяснить связь апластической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Альтернативное предположение о том, что апластическая анемия возникает в результате фундаментальных дефектов стволовых клеток, подтверждается присутствием кариотипических аберраций, случайной трансформацией аплазии в миелоидную неоплазию (например, в миелодиспластический синдром либо острую миелоидную лейкемию) и связью с аномально короткими теломерами. Некоторые воздействия на костный мозг (или предрасположенность к повреждению ДНК), вероятно, влекут за собой нарушения, ограничивающие способность стволовых клеток к пролиферации и дифференцировке. Если повреждение значительное, развивается апластическая анемия.

Указанные механизмы не являются взаимоисключающими, поскольку генетически измененные стволовые клетки также могут экспрессировать неоантигены и тем самым служить мишенями для Т-клеток.

*Клинические признаки.* Апластическая анемия наблюдается в любом возрасте и не зависит от пола. Обычно начало болезни бессимптомно. Первые проявления варьируют в зависимости от того, какая клеточная линия преимущественно поражена, однако в конечном итоге возникает панцитопения с ожидаемыми последствиями. Анемия вызывает прогрессирующую слабость, бледность и одышку. О тромбоцитопении свидетельствуют петехии и экхимозы. Нейтропения приводит к развитию частых и персистирующих минорных инфекций или внезапных озноба, лихорадки и общей слабости. Спленомегалия, как правило, отсутствует. Если же она есть, то диагноз «апластическая анемия» должен быть подвергнут тщательной проверке. Со стороны эритроцитов обычно отмечается слабо выраженный нормохромный макроцитоз, а ретикулоцитопения присутствует всегда.

Диагноз основывают данными исследований биоптатов костного мозга. Важно отличить апластическую анемию от других типов панцитопении, таких как алейкемическая лейкемия и МДС (миелодиспластический синдром), которые могут иметь идентичные клинические проявления. При апластической анемии костный мозг обычно значительно обеднен клетками, тогда как миелоидные неоплазии ассоциируются с гиперклеточным костным мозгом, заполненным неопластическими клетками- предшественниками.

Прогноз вариабелен. Трансплантация костного мозга — терапия выбора, если есть подходящий донор, что обеспечивает 5-летнюю выживаемость в 75% случаев. Организм пожилых пациентов и тех больных, которым не смогли подобрать подходящего донора, часто хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию.

***Гемолитические анемии*** могут быть наследственными и приобретенными. В свою очередь, наследственные гемолитические анемии возникают вследствие мембранопатий, энзимопатий и гемоглобинопатий. Приобретенные гемолитические анемии возникают вследствие механического, осмотического, окислительного и комплементзависимого гемолиза.

Различают внутрисосудистый (экстракорпускулярный) и внесосудистый (интракорпускулярный) виды гемолиза. Основные признаки каждого из них приведены на слайде 21.

Примером наследственной гемолитической анемии, вызванной ***мембранопатией***, является *сфероцитоз*. Сфероцитоз - это наследственное заболевание обусловлено внутренними нарушениями скелета мембраны эритроцитов. Эти дефекты придают эритроцитам сфероидную форму, снижают их способность к деформации и делают восприимчивыми к секвестрации и деструкции в селезенке.

Патогенез. Эластичность и стойкость нормальных эритроцитов обусловлены физико-химическими свойствами специализированного скелета мембраны, тесно прилегающего к внутренней поверхности плазматической мембраны. Его главный белковый компонент, спектрин, состоит из двух полипептидных цепей, α и β, образующих переплетенный (спиральный) гибкий гетеродимер. «Головные» области димеров спектрина связываются между собой и образуют тетрамеры, тогда как «хвосты» связываются с олигомерами актина. Каждый олигомер актина может связывать множество тетрамеров спектрина, тем самым образуя двухмерный спектрин-актиновый скелет, соединяющийся с клеточной мембраной двумя отдельными связями: первая, создаваемая белками анкирином и полосой, связывает спектрин с трансмембранным ионным транспортером — полосой 3; вторая, включающая белок 4.1, связывает «хвост» спектрина с другим трансмембранным белком — гликофорином А (*см.слайд 22*).

Отсутствие воздействия мембраны на цитоплазму приводит к установлению минимально возможного диаметра клеток для данного объема, т.е. эритроциты становятся сферичными (сфероциты).

Благоприятные эффекты спленэктомии доказывают важную роль селезенки в преждевременной гибели эритроцитов. Нормальные эритроциты сильно деформируются, покидая тяжи Бильрота, чтобы проникнуть в синусоиды. Сфероциты из-за своей формы и сниженной способности к деформации задерживаются в селезеночных тяжах, где служат мишенью для фагоцитов. Существующая в селезенке среда до некоторой степени усиливает тенденцию эритроцитов при наследственном сфероцитозе к потере через мембрану ионов калия и воды. Этому, вероятно, также способствуют продолжительный застой эритроцитов в селезенке (эритростаз), истощение запасов глюкозы и падение pH в эритроцитах. После спленэктомии сфероцитоз персистирует, однако анемия корригируется.

Клинические признаки. Диагноз ставят на основе семейного анамнеза, результатов гематологического исследования и лабораторных данных. У ~ 65% пациентов эритроциты обладают аномальной чувствительностью к осмотическому лизису при инкубации в гипотонических солевых растворах, когда происходит приток воды в сфероциты, у которых ограниченна способность к растяжению. Эритроциты при наследственном сфероцитозе имеют также повышенную среднюю концентрацию гемоглобина вследствие дегидратации, вызванной потерей калия и воды.

Характерные клинические признаки наследственного сфероцитоза — анемия, спленомегалия и желтуха. Тяжесть наследственного сфероцитоза значительно варьирует. В очень небольшом количестве случаев (главным образом при комбинированной гетерозигот- ности) заболевание обнаруживают уже при рождении и проводят обменную гемотрансфузию. У 20-30% пациентов болезнь протекает столь малозаметно, что ее можно считать практически бессимптомной. В этих случаях снижение выживаемости эритроцитов легко компенсируется повышением эритропоэза. Однако у большинства пациентов компенсаторные изменения оказываются недостаточными и развивается хроническая гемолитическая анемия от небольшой до умеренной степени тяжести.

В целом стабильное течение заболевания иногда прерывается апластическими кризами, обычно провоцируемыми парвовирусной инфекцией. Парвовирус инфицирует и убивает клетки-предшественники эритроцитов, останавливая продукцию эритроцитов, пока не разовьется эффективный иммунный ответ (обычно через 1-2 нед). Вследствие сниженной продолжительности жизни эритроцитов при наследственном сферо- цитозе прекращение эритропоэза даже на короткий срок приводит к внезапному утяжелению анемии. В этой ситуации может стать необходимой поддерживающая гемотрансфузия, пока иммунная система не справится с инфекцией.

Гемолитические кризы происходят под влиянием интеркуррентных процессов, усиливающих разрушение эритроцитов в селезенке (например, при инфекционном мононуклеозе). Клинически гемолитические кризы менее значимы, чем апластические.

Наличие желчных камней, обнаруживаемых у многих пациентов, также сопровождается симптомами. Методом лечения анемии и ее осложнений является спленэктомия, однако она сопряжена с риском развития сепсиса.

К развитию наследственной гемолитической анемии, может привести ряд *энзимопатий*, связанный, например,с *дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (см. слайд 23).*

Эритроциты чувствительны к повреждениям, вызываемым экзо- и эндогенными оксидантами. Дефицит ферментов гексозомонофосфатного пути или метаболизма глутатиона снижает способность эритроцитов защищать себя от оксидантов, что приводит к гемолизу. Наиболее важное из этих нарушений — наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD). G6PD восстанавливает никотинамидаденин- динуклеотидфосфат (NADP) до NADPH, окисляя глюкозо-6-фосфат. Затем NADPH выполняет роль восстанавливающего эквивалента, необходимого для превращения окисленного глутатиона в восстановленный глутатион, который создает защиту от окислительного повреждения, катализируя расщепление таких агентов, как пероксид водорода (Н202).

Дефицит G6PD ассоциируется с рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой типом наследования, подвергающим мужчин наивысшему риску развития симптоматического заболевания.

Поскольку зрелые эритроциты не синтезируют новых белков, ферментативная активность G6PD быстро снижается до уровня, неспособного защитить эритроциты от оксидантного стресса по мере их старения. Таким образом, старые эритроциты более подвержены гемолизу по сравнению с молодыми эритроцитами.

Эпизодический гемолиз, характерный для дефицита G6PD, возникает в результате воздействия факторов, образующихся при оксидантном стрессе. Наиболее частым индуктором служат инфекции, при которых активированные лейкоциты образуют АФК (активные формы кислорода). Вызвать гемолиз способны многие инфекции, особенно вирусный гепатит, пневмония и брюшной тиф. Другими индукторами являются лекарственные средства и некоторые пищевые продукты. Лекарства-оксиданты многочисленны и включают противомалярийные средства (например, примахин и хлорохин), сульфонами- ды, нитрофурантоины и др. Некоторые лекарственные средства вызывают гемолиз только у лиц со средиземноморским типом G6PD. Из пищевых продуктов наиболее часто индукторами гемолиза являются конские бобы (Vicia faba), при переваривании которых образуются оксиданты. Фавизм — эндемичное заболевание для стран Средиземноморского бассейна, Среднего Востока и районов Африки, где конские бобы употребляют в пищу. В отсутствие инфекции или известных факторов окружающей среды дефицит G6PD иногда принимает форму желтухи новорожденных или хронической гемолитической анемии легкой степени.

У лиц с дефицитом G6PD оксиданты вызывают как внутрисосудистый, так и внесосудистый гемолиз. Воздействие высоких доз оксидантов на эритроциты с дефицитом G6PD приводит к перекрестному связыванию реактивных сульфгидрильных групп цепей глобина, которые денатурируют и образуют мембраносвязанные преципитаты, известные как тельца Гейнса. Эти тельца выглядят темными включениями в эритроцитах, окрашенных кристаллвиолетом. Тельца Гейнса могут повредить мембрану в такой степени, что происходит внутрисосудистый гемолиз. Менее серьезные повреждения мембраны приводят к снижению способности эритроцитов к деформации. Когда имеющие включения эритроциты проходят через селезеночные тяжи, макрофаги «выкусывают» тельца Гейнса. В результате повреждения мембраны клетки приобретают характерную аномальную форму. Менее поврежденные клетки (с утратой поверхностного участка мембраны) способны восстановить свою форму до сферической. И «надкушенные» клетки, и сфероциты задерживаются в селезеночных тяжах и быстро захватываются фагоцитами.

Острый внутрисосудистый гемолиз, проявляющийся анемией, гемоглобинемией и гемоглобинурией, обычно манифестирует у лиц с дефицитом G6PD через 2-3 сут после воздействия оксидантов. Наблюдается тенденция к более сильному гемолизу у лиц со средиземноморским типом G6PD. Поскольку гемолиз касается только более старых эритроцитов, он является самокупирующимся, т.е. прекращается, как только остаются лишь молодые эритроциты, содержащие достаточное количество G6PD (даже если продолжается воздействие вещества, индуцирующего гемолиз). О фазе восстановления свидетельствует ретикулоцитоз. Поскольку эпизоды гемолиза, связанные с дефицитом G6PD, происходят лишь время от времени, признаки хронической гемолитической анемии (спленомегалия, холелитиаз) отсутствуют.

К наследственной гемолитической анемии может также привести ряд *гемоглобинопатий* – серповидноклеточная анемия, талассемия.

***Серповидно-клеточная анемия*** представляет собой довольно частую наследственную гемоглобинопатию, возникающую в основном у лиц с темным цветом кожи. Известно несколько сотен различных гемоглобинопатий, обусловленных мутациями генов глобина, но заслуживают обсуждения лишь те, которые ассоциируются с серповидно-клеточной анемией.

Образование серповидных форм обусловлено кумулятивным повреждением эритроцитов разными механизмами. По мере усиления полимеризации HbS выпячиваются через скелет мембраны из клетки, покрытой только липидным бислоем. Это серьезное нарушение скелета мембраны вызывает приток Са2+, индуцирующих перекрестное связывание мембранных белков и активирующих ионные каналы, через которые происходит отток К' и воды. В случае повторных эпизодов болезни эритроциты становятся все более дегидратированными, плотными и ригидными. В итоге наиболее поврежденные клетки превращаются в необратимо серповидные эритроциты (сохраняющие серповидную форму даже при полной оксигенации). Тяжесть гемолиза коррелирует с процентом необратимо серповидных эритроцитов, которые быстро секвестрируются и удаляются мононуклеарными фагоцитами (внесосудистый гемолиз). Серповидные эритроциты также нестойки при механических воздействиях, что приводит к внутрисосудистому гемолизу определенной степени.

Патогенез микрососудистой окклюзии, ответственной за наиболее серьезные клинические проявления, менее изучен. Микрососудистая окклюзия не связана с количеством необратимо серповидных эритроцитов в крови, а может зависеть от ультраструктурных повреждений мембраны эритроцитов и других факторов, в частности воспаления, замедляющего или останавливающего перемещение эритроцитов через микросо- судистое ложе. Как указано ранее, серповидные эритроциты экспрессируют более высокий, чем в норме, уровень молекул адгезии и обладают адгезивными свойствами. Медиаторы, высвобождаемые гранулоцитами в ходе воспалительной реакции, повышают экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и еще больше усиливают тенденцию эритроцитов задерживаться во время перехода по микрососудам. О возможной роли воспалительных клеток свидетельствует тот факт, что количество лейкоцитов коррелирует с частотой вазоокклюзионных кризов и других проявлений повреждений тканей. Застой эритроцитов в воспаленном сосудистом ложе приводит к длительному снижению напряжения кислорода, образованию серповидных форм и микрососудистой окклюзии. Начинается цепь событий, создающих порочный круг: образование серповидных эритроцитов, обструкция, гипоксия и дальнейшее формирование серповидных эритроцитов.

Снижение уровня оксида азота (N0) также играет определенную роль в сосудистой окклюзии. Свободный гемоглобин, высвобождаемый из лизированных серповидных эритроцитов, может связывать и инактивировать N0, обладающий свойствами сильного ва- зодилататора и ингибитора агрегации тромбоцитов. Снижение уровня N0 повышает сосудистый тонус (происходит сужение сосудов) и усиливает агрегацию тромбоцитов. Оба эффекта способствуют стазу, формированию серповидных эритроцитов и тромбозу (в некоторых случаях). *См. слайд 25.*

Расщепление гемоглобина способно вызвать образование пигментных желчных камней и гипербилирубинемию.

В раннем детстве селезенка увеличивается до 500 г вследствие застоя крови в красной пульпе, обусловленного накоплением серповидных эритроцитов в тяжах и синусоидах. Однако со временем хронический стаз эритроцитов приводит к инфарктам селезенки, фиброзу и прогрессирующему сморщиванию органа, и уже в подростковом возрасте или у молодых взрослых от селезенки остается лишь незначительное количество фиброзной ткани. Этот процесс носит название аутоспленэктомии. Инфаркты, обусловленные сосудистыми окклюзиями, могут происходит во многих других тканях, включая кости, головной мозг, почки, печень, сетчатку глаза и сосуды легких (в последнем случае иногда развивается легочное сердце). У взрослых пациентов застой крови в сосудах подкожно-жировой ткани часто приводит к образованию язв нижних конечностей, у детей это осложнение наблюдается очень редко.

Клинические признаки. Серповидно-клеточная анемия вызывает умеренно тяжелую гемолитическую анемию (уровень гематокрита 18-30%), ассоциированную с ретикулоцитозом, гипербилирубинемией и присутствием серповидных эритроцитов. Течение заболевания прерывается разнообразными вазоокклюзионными кризами {болевыми кризами), которые представляют собой эпизоды гипоксического повреждения и некроза, вызывающие сильную боль в пораженной области. Пусковым стимулом могут быть инфекция, дегидратация и ацидоз (все эти факторы способствуют образованию серповидных эритроцитов), однако в большинстве случаев причину установить не удается. Объектом поражения в основном служат кости, легкие, печень, головной мозг, селезенка и пенис. У детей очень часто отмечаются костные вазоокклюзионные кризы, которые нередко трудно отличить от проявлений острого остеомиелита. Поражение часто проявляется в виде синдрома «кисть-стопа» (дактилит костей стоп и/или кистей). Острый грудной синдром — особенно опасный тип вазоокклюзионного криза, поражающего легкие. Обычно отмечаются лихорадка, кашель и легочные инфильтраты. Воспаление замедляет кровоток в ткани легких, что приводит к образованию серповидных эритроцитов и сосудистой окклюзии. Функция легких нарушается, и создается потенциально фатальный порочный круг: усиление легочной и системной гипоксемии ведет к образованию серповидных эритроцитов, что, в свою очередь, усиливает гипоксемию. Другие формы сосудистой окклюзии, особенно инсульт, также могут стать жизнеугрожающими состояниями. Предрасполагающими факторами служат адгезия серповидных эритроцитов к эндотелию артерий и вазоконстрикция, обусловленная связыванием N0 свободным гемоглобином. Вазоокклюзионные кризы представляют собой наиболее частую причину смерти пациентов, но течение заболевания осложняют и другие острые процессы.

Секвестрационные кризы наблюдаются у детей с интактной селезенкой. Значительное накопление серповидных эритроцитов приводит к быстрому увеличению селезенки, гиповолемии, иногда к шоку. В некоторых случаях эти осложнения могут привести к летальному исходу. При секвестрационном кризе и остром грудном синдроме необходима экстренная обменная гемотрансфузия.

Апластические кризы происходят в результате инфицирования клеток-предшественников эритроцитов парвовирусом В19, вызывающим временное прекращение эритропоэза, в результате которого анемия утяжеляется.

Помимо неблагоприятного воздействия кризов отрицательное влияние, хотя и не сразу замечаемое, оказывает хроническая системная гипоксия. Она ответственна за нарушение роста и развития организма, а также повреждение органов, включая селезенку, сердце, почки и легкие. Образование серповидных эритроцитов на фоне повышенного давления в мозговом веществе почек вызывает повреждения, приводящие со временем к гипостенурии (неспособности концентрировать мочу), которая создает условия для дегидратации с присущим ей риском.

Другой опасностью является повышенная восприимчивость к инфекциям, вызываемым капсульными микроорганизмами. В значительной степени это связано с изменением функций селезенки в результате застоя и замедления кровотока (у детей) или инфарктов (у взрослых). Дефекты неизвестной этиологии альтернативного пути активации системы комплемента также нарушают процесс опсонизации бактерий. Частоту септицемии и менингита, вызываемых Р. pneumoniae и Н. influenzae и являющихся частой причиной смерти (особенно детей), можно снизить с помощью вакцинации и профилактического применения антибиотиков.

Следует подчеркнуть, что существуют различные клинические проявления серповидно-клеточной анемии. Некоторые пациенты страдают от повторных вазоокклюзионных кризов, тогда как у других отмечаются лишь незначительные симптомы. Причины такой широкой вариабельности заболевания неизвестны.

Диагноз ставят на основании клинических признаков и присутствия необратимо серповидных эритроцитов. Подтверждают диагноз различными тестами, с помощью которых выявляют HbS. Образцы крови смешивают с реагентами, потребляющими кислород (например, метабисульфитом), которые в случае присутствия HbS индуцируют образование серповидных эритроцитов. Используют также метод электрофореза, чтобы установить присутствие HbS и исключить серповидно-клеточные гемоглобинопатии, например гемоглобинопатию HbSC. Возможна пренатальная диагностика с помощью анализа фетальной ДНК, получаемой путем амниоцентеза или биопсии хориона.

Прогноз для пациентов с серповидно-клеточной анемией в последние 10-20 лет стал значительно лучше. Около 90% пациентов доживают до 20 лет, а ~ 50% живут дольше 40 лет. Терапия заключается в назначении гидроксимочевины, ингибитора синтеза ДНК. Благоприятные эффекты гидроксимочевины: (1) повышение уровня HbF (механизм неизвестен); (2) противовоспалительный эффект вследствие ингибирования продукции лейкоцитов. Предполагают, что благодаря этим совместным эффектам (а возможно, и другим вазоокклюзионные кризы удается купировать.

***Талассемия.***

Синдромы талассемии составляют гетерогенную группу расстройств, вызываемых наследуемыми мутациями, снижающими синтез НЬА. Две α-цепи в молекуле НЬА кодируются идентичной парой генов а-глобина на 16-й хромосоме, тогда как две β-цепи кодируются одиночным геном β-глобина на 11-й хромосоме.

β-Талассемия обусловлена недостаточным синтезом β-цепей, и α-талассемия — недостаточным синтезом α-цепей. Гематологические последствия сниженного синтеза одной глобиновой цепи обусловлены не только дефицитом гемоглобина, но еще и относительным избытком другой глобиновой цепи, особенно при β-талассемии. Синдромы талассемии эндемичны в странах Средиземноморского бассейна, на Среднем Востоке и Индийском субконтиненте, в тропической Африке и Азии и являются наиболее распространенными наследственными заболеваниями. Как и в случае серповидно-клеточной анемии и других наследственных нарушений с поражением эритроцитов, распространение талассемий обусловлено тем, что гетерозиготность создает защиту против малярии. Хотя мы рассматриваем синдромы талассемии вместе с другими наследственными анемиями, ассоциированными с гемолизом, важно учитывать, что нарушения синтеза цепей глобина, лежащие в основе талассемий, также влияют на продукцию эритроцитов и вносят свой вклад в патогенез этих заболеваний.

***α-Талассемии*** возникают в результате наследственных делеций, снижающих или прекращающих синтез α-цепей. В норме существуют 4 гена α-глобина, и тяжесть α-талассемии зависит от того, сколько генов а-глобина поражено. Как и в случае β-талассемий, анемия развивается вследствие отсутствия адекватного количества гемоглобина, а также действия избытка неспаренных β-, γ- и σ-цепей, тип которых варьирует в зависимости от возраста. У новорожденных с α-талассемией при избытке неспаренных γ-цепей образуются γγγγ, известные как *гемоглобин Бартса,* тогда как у детей старшего возраста и взрослых избыток β-глобина образует ββββ, известные как НbН. Поскольку свободные β- и γ-цепи более растворимы, чем свободные α-цепи, и образуются вполне стабильные гомотетрамеры, гемолиз и неэффективный гемопоэз менее тяжелые, чем при β-талассемиях.

α-Талассемию вызывают разнообразные повреждения молекул, однако наиболее частой причиной сниженного синтеза α-цепей служит делеция генов.

Клинические синдромы определяют и классифицируют по количеству делети- рованных генов а-глобина. Каждый из 4 генов а-глобина в норме ответствен за продукцию 25% общего количества a-цепей. Синдромы а-талассемии возникают в результате комбинаций делеций, удаляющих одну из четырех цепей а-глобина. Таким образом, тяжесть клинического синдрома пропорциональна количеству делетированных генов а-глобина.

Существуют следующие виды α-талассемий:

* α-талассемия major - возникает за счет мутации всех 4 генов, кодирующих синтез α-цепей, при этом 80-90% гемоглобина представлен *гемоглобином Бартса.*
* α-талассемия intermedia – возникает при мутации 3 генов, кодирующих синтез α-цепей, при этом 40% гемоглобина представлен НbН.
* α-талассемия minor – возникает при мутации 2 генов, при этом лишь 5-6% гемоглобина представлен НbН.
* α-талассемия minimal («немая талассемия») – возникает при мутации одного гена, кодирующего синтез α-цепей, при этом 2% гемоглобина представлен НbН.

***β -Талассемии*** возникают в результате мутаций, снижающих синтез β -цепей. Тяжесть заболевания варьирует из-за гетерогенности мутаций.

Мутации, вызывающие β -талассемии, делят на две категории: (1) мутации β°, ассоциированные с отсутствием синтеза β -цепей; (2) мутации β+, характеризующиеся сниженным (но определимым) синтезом β -цепей. Секвенирование генов β-талассемии показало, что существует более 100 различных каузальных мутаций, в основном точечных.

Таким образом, существуют следующие виды β –талассемии:

* β0-талассемия (болезнь Кули)

Анемия проявляется через 6-9 мес. после рождения, по мере того как происходит переключение синтеза гемоглобина с HbF на НЬА. В отсутствие гемотрансфузии уровень гемоглобина у пациентов составляет 3-6 г/дл. НЬА в эритроцитах полностью отсутствует (генотип β°/ β°) или содержится в небольшом количестве (генотипы β +/ β+ или β+/ β°). Основной гемоглобин в эритроцитах — HbF, уровень которого заметно повышен. Содержание НЬА2 иногда увеличено, но чаще является нормальным или низким.

Естественное течение большой β-талассемии кратковременно. Дети имеют задержку роста и умирают в раннем возрасте от анемии, если им не проводят гемотрансфузию. Если дети с большой β -талассемией живут несколько лет, у них увеличиваются и деформируются скуловые кости и другие костные выступы. Обычно наблюдается гепатоспленомегалия вследствие экстрамедуллярного гемопоэза. Гемотрансфузии облегчают течение анемии и тормозят развитие осложнений, связанных с избыточным гемопоэзом, но сами могут стать причиной осложнений. Болезнь сердца, развивающаяся в результате прогрессирующей перегрузки железом и вторичного гемохроматоза, нередко приводит к летальному исходу, особенно среди пациентов с многочисленными гемотрансфузиями, которых необходимо лечить комплексонами, связывающими железо, чтобы предотвратить вторичный гемохроматоз или уменьшить его проявления. Гемотрансфузии и комплексоны дают возможность пациентам дожить до 20 лет, однако общий прогноз остается неутешительным. Единственным методом, позволяющим рассчитывать на излечение, служит трансплантация костного мозга, и ее проводят все чаще. Возможна пренатальная диагностика с помощью молекулярного анализа ДНК.

* β+-талассемия *major* (возникает при мутации обеих аллелей одного гена β-глобина, имеет тяжелое течение) и *minor* (возникает при мутации одного гена β-глобина, заболевание не проявляется или протекает легко).

При талассемии эритроциты принимают мишеневидную форму и подвергаются экстраваскулярному гемолизу *(см.слайд 27,28).*

***Гемолитические анемии иммунного происхождения*** характеризуются образованием антител к рецепторам, расположенным на поверхности эритроцитов. Они относятся ко II типу аллергических реакций. Выделяют изоиммунные и аутоиммунные гемолитические анемии (*см.слайд 29*).

**Патология лейкоцитов**

К количественным изменениям лейкоцитов относятся – лейкоцитоз (*физиологический и патологический)* и лейкопения.

*Лейкопения*

Количество циркулирующих в крови лейкоцитов может заметно снижаться при разнообразных нарушениях. Аномально низкое содержание лейкоцитов обычно обусловлено снижением количества нейтрофилов (*нейтропенией*). *Лимфопения* (снижение количества лимфоцитов) встречается реже; помимо врожденных иммунодефицитных заболеваний ее часто наблюдают на поздних стадиях инфекции, вызванной ВИЧ, после лечения глюкокортикостероидами или цитотоксическими препаратами, при аутоиммунных расстройствах, дефиците питания и некоторых острых вирусных инфекциях. В последнем случае причиной лимфопении является активация лимфоцитов, а не истинное снижение их количества. Острые вирусные инфекции индуцируют продукцию интерферонов типа I, активирующих Т-лимфоциты и изменяющих экспрессию ряда поверхностных белков, которые регулируют миграцию (хоуминг) Т-клеток. Эти изменения приводят к секвестрации активированных Т-клеток в лимфоузлах и повышенной адгезии этих клеток к эндотелию. И то и другое способствует развитию лимфопении. Гранулоцитопения нередко ассоциируется со значительным снижением функции гранулоцитов — обстоятельство, заслуживающее дальнейшего обсуждения.

*Лейкоцитоз* — это увеличение количества лейкоцитов в крови вследствие реакции на разнообразные воспалительные процессы. На количество лейкоцитов в крови оказывает влияние ряд факторов:

* количество миелоидных и лимфоидных клеток- предшественников и объем клеточного пула в костном мозге, тимусе, крови и периферических тканях;
* скорость высвобождения клеток из резервного пула в кровоток;
* количество клеток, прилипающих к стенкам кровеносных сосудов в определенный момент времени (маргинальный пул);
* скорость экстравазации клеток в ткани.

Гомеостаз лейкоцитов поддерживается цитокинами, факторами роста и молекулами адгезии, оказывающими влияние на пролиферацию, дифференцировку и экстравазацию лейкоцитов и их клеток-предшественников. При острой инфекции происходит быстрое увеличение количества выходящих из костномозгового пула зрелых гранулоцитов. При длительной инфекции высвобождающиеся IL-1, TNF и другие воспалительные цитокины стимулируют на несколько дней повышенную продукцию Т-клетками и стромальными клетками костного мозга гемопоэтических факторов роста, усиливающих пролиферацию и дифференцировку коммитированных клеток-пред шественников гранулоцитов. Повышенная продукция гемопоэтических факторов роста, в свою очередь, увеличивает продукцию нейтрофилов.

Некоторые факторы роста стимулируют продукцию преимущественно одного типа лейкоцитов. Например, IL-5 влияет на продукцию эозинофилов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — на продукцию нейтрофилов. Эти факторы образуются в ответ на различные патогенные стимулы. В результате в разных клинических ситуациях можно наблюдать один из пяти основных типов лейкоцитоза: нейтрофилию, эо- зинофилию, базофилию, моноцитоз или лимфоцитоз.

В случае сепсиса или тяжелых воспалительных расстройств (например, болезни Кавасаки) лейкоцитоз часто сопровождается морфологическими изменениями нейтрофилов: появляются токсичные гранулы, тельца Деле и цитоплазматические вакуоли. Токсичные гранулы выглядят грубее и темнее нормальных гранул нейтрофилов и представляют собой аномальные азурофильные гранулы. Тельца Деле — это участки расширенного эндоплазматического ретикулума, имеющие вид голубых цитоплазматических пятен.

Различить реактивный и неопластический лейкоцитоз в большинстве случаев нетрудно, однако в двух ситуациях могут возникнуть сомнения. В одном случае острые вирусные инфекции, особенно у детей, могут привести к появлению большого количества активированных лимфоцитов, напоминающих неопластические лимфоидные клетки. В другом случае (при тяжелых инфекциях) в крови может появиться большое количество незрелых гранулоцитов — так называемая *лейкемоидиая реакция,* при которой картина крови сходна с миелоидной лейкемией. Различить реактивный и неопластический лейкоцитоз помогают специальные лабораторные исследования *(см.слайд 30)*.

 **Гемобластозы –** это злокачественные опухоли, развивающиеся из кроветворных клеток. Они подразделяются на две группы – лейкозы (лейкемия) и гематосаркомы (лимфосаркома, или лимфома).

*Лейкозы* - злокачественные опухоли, развивающиеся из красного костного мозга.

Как и другие злокачественные опухоли, лейкозы развиваются из одной трансформированной клетки, которые безгранично делятся. Для лейкоза характерно анаплазия и прогрессия опухоли. Лейкозы подразделяются на острые и хронические (*см.слайд 32*). Острые лейкозы обычно проявляются алейкемической и лейкопенической формами. При лейкозах в мазке крови встречается чрезмерно много бластных клеток, но между ними и зрелыми лейкоцитами отсутствуют клетки переходной стадии. Такое состояние называется *«лейкемическим провалом» (hiatus leucemicus) (см.слайд 33)*.

*Лимфомы* - Злокачественные опухоли, развивающиеся вне красного костного мозга.

Лимфома Ходжкина — группа лимфоидных неоплазий, отличающихся от других лимфоидных неоплазий рядом признаков. Неходжкинские лимфомы часто возникают вне лимфоузлов (экстранодально) и распространяются непредсказуемым образом, тогда как лимфома Ходжкина появляется в одиночном узле или цепочке лимфоузлов и сначала распространяется в пределах смежных лимфоузлов *(см. слайд 36).* По этой причине определение стадии развития опухоли гораздо важнее при выборе терапии для лимфомы Ходжкина, чем при неходжкинских лимфомах. Лимфома Ходжкина имеет также отличительные морфологические признаки. Для нее характерно присутствие гигантских неопластических клеток, называемых *клетками Рид-Штернберга.* Эти клетки высвобождают факторы, индуцирующие накопление реактивных лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, составляющих обычно > 90% общего количества опухолевых клеток. В подавляющем большинстве лимфом Ходжкина неопластические клетки Рид-Штернберга образуются из В-клеток, присутствующих в герминативном центре или покинувших его.

Средний возраст при постановке диагноза равен 32 годам. Это одна из наиболее распространенных опухолей у подростков и молодых людей, но встречается также и в зрелом возрасте. Лимфома Ходжкина — первая опухоль у человека, при лечении которой оказались эффективными лучевая терапия и химиотерапия, которые в большинстве случаев приводят к полному излечению.

 Нарушения системы гемостаза может быть обусловлено *(см.слайд 38)*:

* повышенной ломкостью сосудов;
* дефицитом или дисфункцией тромбоцитов;
* нарушениями коагуляции как таковыми или в комбинации.

*ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ*

Заболевания этой категории, называемые *нетромбоцитопенической пурпурой*, наблюдаются относительно часто, но не создают серьезных проблем. Чаще всего возникают небольшие геморрагии (петехии и пурпура) в коже или слизистой оболочке, особенно десен. Однако иногда могут произойти более значительные кровоизлияния в суставы, мышцы и поднадкостничные области или же геморрагии принимают форму меноррагии, носовых кровотечений или гематурии. Количество тромбоцитов, время кровотечения и результаты коагуляционных тестов (протромбиновое время, частичное тромбопластииовое время) обычно остаются нормальными.

Геморрагии в результате аномалий сосудистой стенки наблюдаются при разнообразных клинических состояниях:

* *многие инфекции* индуцируют петехии и пурпуру, особенно септицемия, вызванная менингококками и другими бактериями, инфекционный эндокардит и некоторые риккетсиозы. Микроорганизмы поражают стенку микрососудов (васкулит) и вызывают диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС).
* *реакции на лекарственные средства* иногда проявляются в виде петехий и пурпуры на коже без тромбоцитопении. Во многих случаях сосудистое поражение опосредовано отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, индуцированным лекарственными средствами. Это приводит к лейкоцитокластическому васкулиту вследствие реакции гиперчувствительности;
* *цинга и синдром Элерса-Данло* ассоциируются с микрососудистыми геморрагиями, возникающими в результате дефектов коллагена, ослабляющих сосудистую стенку. Тот же механизм может обусловить спонтанную пурпуру, часто обнаруживаемую у пожилых, и кожные геморрагии при синдроме Кушинга, когда из-за истощения белков под влиянием избыточной продукции кортикостероидов происходит потеря околососудистой поддерживающей ткани;
* *геморрагическая пурпура Шенлейна-Геноха* — это системное заболевание неизвестного генеза, связанное с реакцией гиперчувствительности и характеризующееся пурпурой, коликами, поли- артралгией и острым гломерулонефритом. Все эти явления обусловлены отложением циркулирующих иммунных комплексов в сосудах всего организма и мезангиальных областях клубочков;
* *наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю-Вебера-Ослера)* представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся расширенными, извилистыми кровеносными сосудами с тонкими стенками, которые легко кровоточат. Кровотечение может произойти в любой области тела, чаще всего под слизистой оболочкой носа (эпистаксис), глаз, языка и полости рта, а также по всему желудочно-кишечному тракту;
* *периваскулярный амилоидоз* ослабляет стенки кровеносных сосудов и вызывает кровотечение. Это осложнение проявляется кожно-слизистыми петехиями и наиболее часто встречается, когда амилоид построен из легких цепей (AL- типа).

Среди перечисленных заболеваний массивное кровотечение наиболее часто ассоциируется с наследственной геморрагической телеангиэктазией. В каждом случае кровотечение — неспецифичный признак, и диагноз ставят после распознавания других, более характерных для данного заболевания симптомов *(см.слайд 39)*.

Снижение количества тромбоцитов служит существенной причиной генерализованного кровотечения. Принято считать, что о тромбоцитопении свидетельствует содержание тромбоцитов ниже 100 тыс. клеток/мкл. Когда количество тромбоцитов становится ниже 20 тыс. клеток/мкл, может начаться спонтанное кровотечение. При уровне тромбоцитов 20-50 тыс. клеток/мкл посттравматическое кровотечение становится более тяжелым. Кровотечение, возникающее в результате тромбоцитопении, ассоциируется с нормальными протромбиновым временем и частичным тромбоплас- тиновым временем.

Спонтанное кровотечение вследствие тромбоцитопении чаще всего связано с мелкими сосудами. Такие геморрагии обычно возникают в коже и слизистой оболочке желудочно-кишечного и мочеполового трактов. Однако у пациента, имеющего заметно сниженное количество тромбоцитов, наиболее опасным является внутричерепное кровотечение.

Основные причины ***тромбоцитопении***:

* *снижение продукции тромбоцитов.* Может произойти в результате заболеваний, подавляющих продукцию тромбоцитов в целом (например, при апластической анемии или лейкемии), либо воздействия факторов, до некоторой степени избирательно действующих на мегакариоциты. Такими факторами могут быть некоторые лекарственные препараты и алкоголь, которые при приеме в больших количествах супрессируют продукцию тромбоцитов посредством еще не установленных механизмов; ВИЧ, инфицирующий мегакариоциты и ингибирующий продукцию тромбоцитов; МДС, иногда сопровождающиеся изолированной тромбоцитопенией;

|  |
| --- |
|  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

* *снижение выживаемости тромбоцитов*. Этот механизм тромбоцитопении может иметь иммунную или неиммунную основу. В случае иммунной тромбоцитопении разрушение тромбоцитов вызывают антитромбоцитарные антитела или иммунные комплексы, откладывающиеся на тромбоцитах (реже). Антитела к тромбоцитам распознают аутоантигены (аутоантитела) или чужеродные антигены (аллоантитела). Аутоиммунная тромбоцитопения обсуждена далее. Аллоантитела могут появляться после трансфузии тромбоцитов или во время беременности в результате перехода их через плаценту от плода к матери. В последнем случае образующиеся у матери IgG- антитела способны вызвать у плода клинически значимую тромбоцитопению, напоминающую гемолитическую болезнь новорожденных, при которой мишенями служат эритроциты. Из неиммунных причин наиболее важны ДВС и тромботические микроангиопатии, при которых неконтролируемая, часто системная активация тромбоцитов сокращает срок их жизни. Неиммунное разрушение тромбоцитов также может происходить вследствие механического повреждения у лиц с искусственными клапанами сердца;
* *секвестрация.* В норме селезенка секвестрирует 30-35% тромбоцитов организма, однако эта величина может возрасти до 80-90%, если селезенка увеличена, что вызывает тромбоцитопению умеренной степени;
* *разведение.* Массивная трансфузия может вызвать тромбоцитопению вследствие разведения. В случае длительного хранения крови количество жизнеспособных тромбоцитов снижается. Трансфузия такой крови восполняет объем плазмы и массу эритроцитов, однако количество циркулирующих тромбоцитов оказывается относительно сниженным.
* *тромбоцитопения в результате усиленного разрушения тромбоцитов.*

*Иммунную тромбоцитопеническую пурпуру* (ИТП) вызывают аутоантитела к тромбоцитам *(болезнь Верльгофа)*. При этом в плазме обнаруживаются аутоантитела, чаще всего к рецептору тромбоцитов гликопротеину IIb/IIIа или гликопротеину Ib/IX. Эти аутоантитела связаны с мембраной тромбоцитов у ~ 80% пациентов. В подавляющем большинстве случаев это антитела класса IgG.

Как и при аутоиммунных гемолитических анемиях, антитромбоцитарные антитела действуют как опсонины, распознаваемые Fc-рецептором для IgG, экспрессированным фагоцитами. В результате происходит усиленное разрушение тромбоцитов.

* *тромбоцитопения в результате повышения потребления тромбоцитов.*

 Это встречается при ДВС-синдроме, ГУС (гемолитически-уремическом синдроме), ТТП (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

*Тромбоцитопатии* (наследственные и приобретенные) также могут быть причиной нарушения гемостаза. Наследственные тромбоцитопатии могут привести к:

* нарушениям адгезии тромбоцитов (болезнь Виллебранда, синдром Бернарда-Сулье). Болезнь Виллебранда – аутосомно-доминантное заболевание, приводящее к недостаточности фактора фон Виллебранда. Синдром Бернарда-Сулье – аутосомно-рецессивное заболевание, развитие которого приводит к недостаточности GP Ib рецепторов на поверхности тромбоцитов.
* нарушениям агрегации тромбоцитов. Тромбастения Гланцмана-Риникера развивается в результате недостаточности GP IIb/IIIа.
* нарушениям дегрануляции тромбоцитов. Развивается при нарушении высвобождения медиаторов (тромбоксан А2,серотонин, АДФ) из тромбоцитов *(см.слайд 40)*.

К нарушениям гемостаза, связанным с *наследственными коагулопатиями*, относятся гемофилия, афибриногенемия, синдром Проуэра-Стюарта (*см.слайд 41*).

К *приобретенным* *коагулопатиям* относятся недостаточность витамина К и ДВС-синдром.

**Диссеминированное Внутрисосудистое Свертывание**

ДВС — это острое, подострое или хроническое тромбогеморрагическое заболевание, характеризующееся избыточной коагуляцией крови, приводящей к образованию тромбов в микрососудах. ДВС — вторичное осложнение многих расстройств. Иногда коагулопатия проявляется изолированно в специфическом органе или ткани. Вследствие тромбоза расходуется большое количество тромбоцитов, фибрина и факторов коагуляции и, как вторичное явление, происходит активация фибринолиза. Признаки и симптомы ДВС могут быть обусловлены гипоксией тканей и инфарктами, вызванными множеством микротромбов. Геморрагии возникают в результате истощения факторов, необходимых для гемостаза, или активации фибринолитических механизмов, или обоих процессов.

ДВС возникает в результате патологической активации внешнего и/или внутреннего путей коагуляции либо нарушения механизмов ингибирования коагуляции. Поскольку последнее редко является первичным механизмом ДВС, сконцентрируем внимание на аномальной инициации коагуляции.

ДВС инициируют два основных механизма: (1) высвобождение в кровоток тканевого фактора или тромбопластических веществ; (2) распространенное повреждение эндотелиальных клеток. Источники тромбопластических веществ весьма разнообразны. Это может быть плацента при осложнениях беременности или лейкозные клетки при острой промиелоцитарной лейкемии. Слизь, выделяемая некоторыми аденокарциномами, способна непосредственно активировать фактор X независимо от фактора VII.

Повреждение эндотелиальных клеток инициирует ДВС разными способами. В результате повреждений, приводящих к некрозу эндотелия, обнажается субэндотелиальный матрикс, что активирует тромбоциты и оба пути коагуляции. Одним из медиаторов подобных эффектов служит TNF, проявляющий свою функцию в случае ДВС при сепсисе. TNF индуцирует экспрессию тканевого фактора на поверхности эндотелиальных клеток и снижает экспрессию тромбомодулина, сдвигая баланс гемостаза в сторону коагуляции. Кроме того, TNF повышает экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками, тем самым способствуя адгезии лейкоцитов, которые могут повреждать эндотелиальные клетки за счет высвобождения реактивных метаболитов кислорода и преформированных протеаз. Распространенное повреждение эндотелиальных клеток также может быть вызвано отложением комплексов антиген-антитело (например, при СКВ), воздействием экстремальных температур (в частности, тепловым ударом, ожогами), а также микроорганизмами (менингококками, риккетсиями). Инициировать прокоагулянтную активность могут даже небольшие повреждения эндотелиальных клеток, усиливая экспрессию тканевого фактора на клеточной мембране.

Вероятность ДВС наиболее высока при осложнениях беременности, злокачественных опухолях, сепсисе и обширных травмах. Пусковые механизмы в этих условиях часто множественные и взаимосвязанные. Так, при бактериальных инфекциях эндотоксины могут поражать эндотелиальные клетки и ингибировать экспрессию тромбомодулина прямо или посредством продукции TNF. Из воспалительных клеток высвобождаются тромбопластины, и активируется фактор XII. Комплексы антиген-антитело, формирующиеся в ответ на инфекцию, способны стимулировать классический путь активации системы комплемента с образованием фрагментов, активирующих тромбоциты и гранулоциты вторично. При обширных травмах, хирургических вмешательствах и ожогах главный индуктор — высвобождение тканевого тромбопластина. В случае осложнений беременности тромбопластин из плаценты, остатков мертвого плода или амниотической жидкости может попадать в кровоток. Гипоксия, ацидоз и шок, часто присутствующие совместно в случае очень тяжелых заболеваний, также могут вызвать распространенное повреждение эндотелиальных клеток, а присоединяющиеся инфекции ухудшают состояние. Из опухолей с ДВС чаще всего ассоциируются острая промиелоцитарная лейкемия и аденокарциномы легких, поджелудочной железы, толстой кишки и желудка.

Возможные последствия ДВС относят к двум категориям. Во-первых, происходит обширное отложение фибрина в микроциркуляторном русле. Это приводит к ишемии тяжело пораженных или более ранимых органов и микроангиопатической гемолитической анемии, возникающей в результате фрагментации эритроцитов, т.к. им приходится протискиваться через суженные микрососуды. Во-вторых, потребление тромбоцитов и факторов коагуляции и активация плазминогена приводят к геморрагическому заболеванию. Плазмин расщепляет не только фибрин, но и факторы V и VIII, тем самым еще больше снижая их концентрацию. Кроме того, продукты деградации фибрина, образующиеся при фибринолизе, ингибируют агрегацию тромбоцитов, полимеризацию фибрина и тромбин. Все эти нарушения способствуют недостаточному гемостазу при ДВС *(см.слайд 43)*.

К патологиям системы гемостаза также относятся *тромбофилии*.

Под тромбофилией подразумевается склонность к образованию тромбозов, возникающая в результате наследственных и приобретенных нарушений механизмов гемостаза. Клинически тромбофилии проявляются образованием в артериальных и венозных сосудах различных органов и тканей тромбоза и тромбоэмболии.