

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	8
Глава 1. Строки истории	10
1.1. История Самарской научной школы гематологов. Научно-педагогическая школа заслуженных деятелей науки РСФСР терапевтов А.И. Германова и В.А. Германова	10
1.2. Основоположники российской гематологии	12
Глава 2. Гистология и физиология слизистой оболочки полости рта . . .	21
2.1. Гистологическое строение слизистой оболочки полости рта . . .	21
2.2. Физиология полости рта	29
2.3. Функции слизистой оболочки полости рта	31
2.4. Возрастные особенности и изменения слизистой оболочки полости рта	38
Глава 3. Морфология клеток крови в норме и при патологии	40
3.1. Форменные элементы крови	41
3.2. Лабораторное исследование крови	54
3.3. Изменения в картине крови при заболеваниях полости рта	57
Глава 4. Современное представление о системе гемостаза	59
Глава 5. Стоматологическое сопровождение гематологического пациента	67
5.1. Стоматологический статус гематологического пациента	67
5.2. Клиническая тактика ведения стоматологом гематологического пациента	70
5.3. Онкологическая настороженность при ведении гематологического пациента с заболеваниями крови	75
Глава 6. Проявления анемии в полости рта	77
6.1. Железодефицитная анемия	80
6.2. В ₁₂ -дефицитная анемия	83
6.3. Фолиевоедефицитная анемия	87
6.4. Гемолитические анемии	88
6.5. Апластические анемии	94

Глава 7. Заболевания, обусловленные патологией	
свертывающей системы крови	100
7.1. Тромбоцитопении	101
7.2. Вазопатии	107
7.3. Коагулопатии	112
Глава 8. Гемобластозы и их проявления в полости рта	120
8.1. Острый лейкоз	123
8.2. Хронические лейкозы	132
8.2.1. Хронические миелопролиферативные заболевания	133
8.2.2. Лимфопротиферативные заболевания	141
8.3. Особенности проведения стоматологических манипуляций	
при лейкозах	150
Материалы для самоконтроля	152
Ситуационные задачи	152
Тестовые задания	154
Эталонь ответов	156
Приложения	157
Приложение 1	157
Приложение 2	161
Приложение 3	165
Приложение 4	167
Приложение 5	171
Приложение 6	173
Справочная литература	176
Предметный указатель	179

Профессия врача — это подвиг, она требует самоутверждения, чистоты души и чистоты помыслов. Надо быть ясным умственно, чистым нравственно и опрятным физически...

А.П. Чехов. Сердце хирурга

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания слизистой оболочки полости рта занимают особое место среди стоматологической патологии и представляют одну из сложных проблем в стоматологии из-за трудностей в диагностике и лечении. Доказано, что существует анатомо-физиологическая взаимосвязь полости рта с различными системами организма. Слизистая оболочка полости рта выступает показателем происходящих физиологических процессов в органах и системах организма и патологических изменений под влиянием на нее факторов внешней среды. В связи с этим необходимо отметить, что граница контакта между внутренней средой организма и внешней окружающей средой обитания человека — рот. Существует взаимосвязь развития патологии внутренних органов и систем организма с хроническими очагами одонтогенной инфекции. На слизистой оболочке полости рта проявляются ранние признаки многих инфекционных и неинфекционных, острых и хронических, специфических и неспецифических процессов. При нарушениях гомеостаза и общесоматической патологии происходят патогенетически обусловленные локальные поражения слизистой оболочки ротовой полости.

Влияние на организм человека иммунодепрессивных факторов окружающей среды, самолечение лекарственными препаратами, например антибиотиками широкого спектра действия и другими медикаментами, — причины роста онкогематологической патологии. Среди причин смертности от злокачественных заболеваний 4–5-е место занимают лейкозы (Гажва С.И., 2015). В стоматологической практике имеется множество данных о взаимосвязи заболеваний крови со стоматологическим здоровьем человека. По данным различных авторов, частота поражения слизистой оболочки полости рта составляет от 25 до 91% у больных острым лейкозом. При заболеваниях крови слизистая оболочка полости рта поражается практически у всех пациентов. Для выбора адекватной тактики лечения, профилактики осложнений врачу-стоматологу необходимо знать проявления в полости рта у пациентов с заболеванием крови.

Описание клинических проявлений патологических изменений в полости рта при заболеваниях крови способствует усвоению материала,

применению знаний на практике, идентификации гематологических заболеваний на основании ведущего симптома. В связи с этим для ранней диагностики заболеваний крови, выбора адекватной тактики оказания помощи пациентам, профилактики осложнений врачу-стоматологу необходимо знать и уметь диагностировать проявления гематологических синдромов на слизистой оболочке ротовой полости.

Глава 4

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Кровотечения в полости рта могут возникнуть при уменьшении количества тромбоцитов, изменении их качественных характеристик, различных нарушениях механизмов свертывания крови, а также при некоторых болезнях сосудов.

Одна из причин обращения пациента к врачу-стоматологу — жалобы на кровоточивость десен, появление геморрагических высыпаний на слизистых оболочках полости рта, языке, возникающих не только в результате механических повреждений, но и спонтанно. При оказании специализированной экстренной помощи врач-стоматолог должен выяснить этиологию данных симптомов. Причинами могут быть приобретенные (гемобластозы, иммунная тромбоцитопения) или наследственные заболевания (гемофилия, телеангиэктазийная болезнь).

Система гемостаза — сложный биологический механизм, обеспечивающий предупреждение кровоточивости и быструю остановку возникшего при повреждении сосуда кровотечения, с одной стороны, и обеспечивающий сохранение кровотока в жидком состоянии, с другой стороны.

В процессе свертывания крови участвуют следующие звенья:

- ▶ плазменное звено (факторы свертывания, антикоагулянты, калликреин-кининовая, фибринолитическая, простагландиновая системы);
- ▶ клеточное звено (прежде всего тромбоциты, а также эритроциты и лейкоциты, обладающие мощным прокоагулянтным потенциалом);
- ▶ сосудистое звено (эндотелий, субэндотелиальные структуры, влияющие на проницаемость и резистентность стенок капилляров, артериолы, вены).

Клеточное звено и сосудистое звено гемостаза образуют сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз.

Нарушения в каждом из звеньев гемостаза могут послужить причиной кровоточивости или тяжелого кровотечения, а также, наоборот, тромбоза артерий и вен, тромбоэмболий.

В практической деятельности врача-стоматолога очень важна правильная тактика при возникающей кровоточивости или кровотечениях при патологии полости рта, особенно у пациентов с различными заболеваниями крови.

Процесс свертывания крови при повреждении сосуда начинается с образования первичного тромбоцитарного тромба, что называют первичным гемостазом. Через определенное время (в среднем 5–7 мин), благодаря активации факторов свертывания плазменного звена, в тромбоцитарный тромб проникают волокна фибрина, уплотняющие его, тем самым завершая остановку кровотечения.

Сосудисто-тромбоцитарный, первичный, гемостаз

В норме процесс остановки кровотечения при повреждении микрососуда в первые секунды начинается со спазма сосуда за счет высвобождения из эндотелия и из тромбоцитов, обладающих вазоспастическим действием серотонина, адреналина, тромбоксана A₂, а также рефлекторного сокращения мышечных клеток сосудистой стенки.

Тромбоцитам отводится главная роль в формировании первичного тромбоцитарного кровяного сгустка. В них содержатся фосфолипиды [фактор III тромбоцитов — кровяной тромбопластин (фосфолипид)], липопротеиды, тромбастенин (ретрактозим — сократительный белок), аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат — главный стимулятор агрегации тромбоцитов, адреналин, серотонин, мукополисахариды, железо и медь, антигепариновый фактор, тромбоксан A — также мощный стимулятор агрегации и др.

Участие тромбоцитов в гемостазе происходит за счет четырех основных функций:

- ▶ ангиотрофической (поддержание нормального метаболического состояния эндотелия);
- ▶ способности поддерживать спазм сосудов высвобождением из клеток катехоламинов и серотонина;
- ▶ адгезивно-агрегационной функции (адгезия — прикрепление тромбоцитов к субэндотелиальным коллагеновым волокнам, агрегация — склеивание их между собой);
- ▶ способности регулировать фибринолиз — процесс растворения кровяного сгустка (в тромбоцитах содержится больше ингибиторов, чем стимуляторов фибринолиза).

Эндотелий играет большую роль не только в образовании тромбоцитарного тромба (за счет синтеза фактора Виллебранда, ответственного за адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным волокнам), но и в поддержании жидкого состояния крови. В последнем значение придают оксиду азота (NO), ингибирующему процесс адгезии и агрегации тромбоцитов. Эндотелий вырабатывает и стимуляторы фибринолиза.

Таким образом, повреждение микрососуда, первичный спазм его, адгезия тромбоцитов к коллагеновым структурам субэндотелиального слоя базальной мембраны и агрегация кровяных пластинок между собой приводят к образованию первичной тромбоцитарной «пробки».

Плазменное звено системы гемостаза — очень сложный процесс, в котором принимает участие много факторов свертывания (**табл. 4.1**).

Таблица 4.1. Факторы свертывания крови, циркулирующие в плазме крови

Фактор свертывания	Название фактора свертывания	Содержание в норме
Фактор I	Фибриноген	1,8–3,5 г/л
Фактор II	Протромбин	80–120%
Фактор III	Тканевой тромбопластин	0
Фактор IV	Ионы кальция	—
Фактор V	Ас-глобулин	70–150%
Фактор VI	Изъят из классификации	—
Фактор VII	Проконвертин	80–120%
Фактор VIII	Антигемофильный глобулин А	70–150%
Фактор IX	Антигемофильный глобулин В	70–130%
Фактор X	Фактор Стюарта–Прауэра	80–120%
Фактор XI	Фактор Розенталя	70–130%
Фактор XII	Фактор Хагемана	70–150%
Фактор XIII	Фибринстабилизирующий фактор	70–140%

Одновременно с образованием первичной тромбоцитарной «пробки» с активации фактора контакта (фактор XII) начинается каскадный процесс тромбоинообразования с последующим появлением фибрина в кровяном сгустке. Важно знать, что реакции активации плазменных факторов свертывания происходят на поверхности высвобождающегося из тромбоцита фосфолипида фактора III тромбоцитов (кровяного тромбопластина). Возникновение фибрина — результат многочисленных химических реакций. В настоящее время рассматривают три фазы свертывания крови.

Первая фаза — фаза инициализации свертывания: повреждение эндотелия, образование комплекса «тканевый фактор + VII фактор активированный» и появление стартового количества тромбина. Следы тромбина усиливают активацию фактора XII.

Вторая фаза — фаза усиления процесса свертывания с активацией со- судисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза.

Третья фаза — фаза распространения процесса свертывания крови с формированием комплекса «фактор IXa + фактор VIIIa + ионы кальция» и протромбиназного комплекса «фактор Xa + фактор Va + ионы кальция» (рис. 4.1).

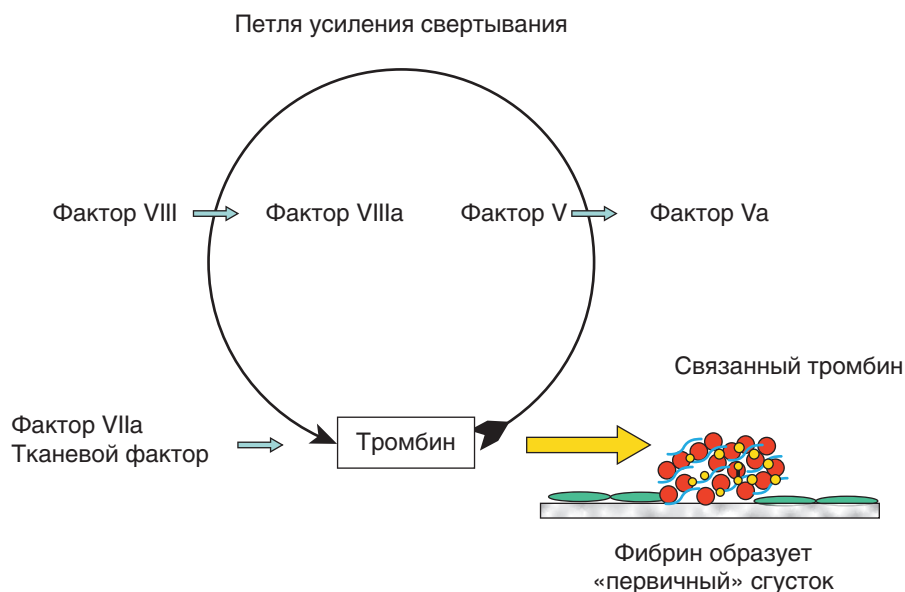


Рис. 4.1. Схема образования фибринового сгустка

В результате протромбин превращается в тромбин, что обеспечивает в итоге превращение фибриногена в фибрин, сначала в растворимый фибрин-мономер. Фактор XIIIa, фибринстабилизирующий, переводит растворимый фибрин-мономер в нерастворимый фибрин-полимер. Активации фактора XIII также способствует тромбин во взаимодействии с ионами кальция (рис. 4.2).

После образования фибринового сгустка начинается его уплотнение (ретракция за счет высвобождения фактора тромбоцитов — тромбастенина—ретрактозима) и, соответственно, уменьшение в размерах, в результате чего сосуд реканализируется, и кровоток в нем восстанавливается. Фибрин инактивирует большое количество тромбина. Существует физиологический баланс между свертывающей и антикоагулянтной системами, не допускающий массивной активации факторов коагуляции и предупреждающий массивные тромбозы. К физиологическим



Рис. 4.2. Основные процессы первичного и вторичного гемостаза

антикоагулянтам относят антитромбин-III, гепарин, протеин С, протеин S, α_2 -макроглобулин — неспецифический ингибитор протеаз, тромбомодулин, активирующий протеин С. Один из ведущих антикоагулянтов, антитромбин-III, синтезируется и в гепатоцитах, и в эндотелии. Его активность почти полностью обеспечивает физиологический антикоагулянтный потенциал в присутствии гепарина.

Система фибринолиза (плазминовая система)

Основная функция фибринолитической системы — поддержание крови в жидком состоянии за счет плазмина, который циркулирует в плазме в виде профермента — плазминогена. Активацию фибринолитической системы, так же как и трех фаз свертывания крови, запускает фактор XII (фактор контакта) через эндотелиальный плазминогеновый активатор, а также урокиназу и комплекс фактора XIIa с калликреином. Плазмин расщепляет фибриноген и фибрин на мелкие фрагменты — продукты деградации фибриногена/фибрина, в том числе Д-димер. Высокий уровень Д-димера может свидетельствовать о развивающемся диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдроме), тромбозах вен или артерий, тромбоэмболиях.

Физиологический баланс функционирования свертывающей, фибринолитической и антикоагулянтной систем поддерживает постоянство агрегатного состояния кровотока в сосудах.

Лабораторное исследование системы гемостаза начинается с общепринятых широко применяемых методов определения в общем анализе крови количества тромбоцитов, времени свертывания крови, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбиново-

го времени (ПВ), содержания протромбина, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера, длительности кровотечения. Нормативы лабораторных показателей системы гемостаза представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Лабораторные нормативы системы гемостаза

Название исследуемого теста	Содержание в норме
Время свертывания	5–7 мин по Ли–Уайту, 3–5 мин по Сухареву
Протромбин	80–120%
Протромбиновое время	12– 16 с
Фибриноген	2–4 г/л
Активированное частичное тромбопластиновое времени (АЧТВ)	30–42 сек
Д-димер	Менее 500 нг/мл
Фактор Виллебранда	50–160%
Антитромбин III	75–125%
Международное нормализованное отношение (МНО) для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами	1,8–2,2 Поддерживаемый уровень при терапии непрямыми антикоагулянтами — 2–3
Количество тромбоцитов	150–400×10 ⁹ /л, по данным некоторых гематологических анализаторов — 160–360×10 ⁹ /л
Длительность кровотечения	4–8 мин по Айви

Более детально исследуют агрегацию тромбоцитов со стимуляторами — аденозиндифосфат-агрегацию, коллаген-агрегацию и др., содержание фактора Виллебранда, факторов свертывания, антитромбина III и многих других. Данные исследования после консультации и осмотра пациента назначает гематолог, а проводят их в специализированных гемостазиологических лабораториях. В последние годы появились современные инновационные методы молекулярной и генетической диагностики патологии системы гемостаза.

Сосудистое звено системы гемостаза

Немаловажную роль в появлении синдрома кровоточивости играет состояние сосудистой стенки микроциркуляторного звена, которая первой реагирует на любой патологический процесс еще до клинических прояв-

лений. Система гемомикроциркуляции включает артериолы, капилляры и вены. Последние наиболее подвержены воздействию патологических агентов из-за повышенной реактивности эндотелия. Мышечный слой в микрососудах слабо выражен, что при воздействии тех или иных патологических факторов приводит к расширению сосудов, замедлению кровотока, престазам и кратковременным стазам и появлению диapedезных кровоизлияний. Нарушение трансапикалярного обмена влечет за собой появление капилляротрофической недостаточности и изменения микроструктуры сосудов. Основная функция эндотелия — поддержание гомеостаза за счет регуляции вазоконстрикции и вазодилатации, сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов, а также фибринолиза. Эндотелий синтезирует оксид азота (NO), обладающий мощным сосудорасширяющим эффектом, а также влияющий на адгезию и агрегацию тромбоцитов. При гипоксии и усилении вязкости крови синтез оксида азота увеличивается. Вырабатывается простациклин, ингибирующий процесс агрегации тромбоцитов. Вазоконстрикцию регулируют высвобождающиеся из эндотелия эндотелины. С дефицитом синтеза оксида азота, обладающего антиоксидантным и ангиопротективным действием, связана дисфункция эндотелия. Причины ее многочисленны. Это и повышение артериального давления, курение, дислипидемия, гипоксия и др. Нормальное состояние эндотелиальных клеток обеспечивает оптимальный трансапикалярный обмен и защиту сосудистого русла. Субэндотелиальный слой базальной мембраны состоит из коллагена, состоящего из гликопротеинов и протеогликанов. Коллаген при взаимодействии с фактором Виллебранда, синтезируемым эндотелием, обеспечивает адгезию тромбоцитов и влияет на их агрегацию, а также на сосудистую проницаемость.

От состояния эндотелия, базальной мембраны и адвентициальной оболочки зависит не только проницаемость, но и резистентность сосудистой стенки. Снижение последней приводит к повышенной ломкости сосудов и возникновению кровоточивости, особенно в пожилом и старческом возрасте.

Исследование сосудистого звена системы гемостаза начинают с элементарных проб жгута, щипка. Ранее применяли капилляроскопию ногтевого ложа. Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока щелевой лампой — наиболее доступный метод оценки микрососудистого русла — тонуса, а по картине фона — проницаемости (о повышении проницаемости свидетельствуют мутность фона и наличие точечных околосоудистых кровоизлияний, что хорошо визуализируется при данном методе). В последние годы используют компьютерную телемикрографию сосудов конъюнктивы глазного яблока, для диагностики эндотелиальной дисфункции — метод лазерной доплеровской флоуметрии, основанный на коротковолновом

зондирующем излучении на кровоток. Регистрируют изменения потока крови в микроциркуляторном русле и оценивают эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции тонуса сосудов.

Таким образом, появление геморрагического синдрома может быть обусловлено различными механизмами — нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе за счет патологии тромбоцитов (или снижения их количества, или патологии функциональной их активности), в сосудистом звене — за счет повышения проницаемости микрососудов или снижения их резистентности, в плазменном звене — при недостаточности плазменных факторов свертывания, а также в антикоагулянтной системе или в системе фибринолиза.