Таврический национальный университет

кафедра медицинской подготовки

Реферат

**на тему**

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Симферополь 2003

**План работы:**

1. Общая характеристика группы заболеваний 3

2. Патогенез 3

3. Первичная патология 3

4. Причины геморрагического синдрома, этиология 4

# 1. Общая характеристика группы заболеваний

**Группа геморрагических лихорадок** включает острые лихорадочные заболевания вирусной этиологии, в патогенезе и клинических проявлениях которых ведущую роль играет поражение сосудов, приводящее к развитию тромбогеморрагического синдрома.

Впервые в качестве самостоятельной нозологической формы геморрагическую лихорадку (геморрагический нефрозонефрит) описал в 1941 г. А. В. Чурилов (профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии). В последующие годы был описан целый ряд геморрагических лихорадок в различных странах мира. В группу геморрагических лихорадок были включены некоторые болезни, которые были описаны раньше (денге, желтая лихорадка).

# 2. Патогенез

**Патогенез** геморрагических состояний при геморрагических лихорадках. Тромбогеморрагический синдром (синдром М. С. Мачабели) является важным звеном патогенеза многих инфекционных болезней. Тромбогеморрагический синдром (ТГС) - это симптомокомплекс, обусловленный универсальным и неспецифическим свойством крови, лимфы, тканевой жидкости, клеточных и межклеточных структур обратимо и необратимо сгущаться вследствие активации их способности к коагуляции и в результате ретракции расслаиваться на компоненты различного агрегатного состояния [М. С. Мачабели, В. Г. Бочоришвили, 1989]. ТГС в своем развитии проходит 4 стадии.

1. Стадия гиперкоагуляции начинается в клетках тканей поврежденного органа, что приводит к высвобождению коагуляционно-активных веществ, реакция активации коагуляции распространяется на кровь. Эта стадия обычно кратковременная.
2. Стадия нарастающей коагулопатии потребления, непостоянной фибринолитической активности. Она характеризуется падением числа тромбоцитов и уровня фибриногена, а также расходом других плазменных факторов коагуляционнолитической системы организма. Это - стадия начинающегося и нарастающего ДВС (неполный синдром ДВС).
3. Стадия дефибриногенации и тотального, но не постоянного фибринолиза (дефибриногенационно-фибринолитическая). Синоним этой стадии - полный синдром ДВС.
4. Восстановительная стадия или стадия остаточных тромбозов и окклюзий. При благоприятном течении синдрома отмечается возвращение к физиологическим нормам всех факторов коагуляционнолитической системы организма.

По клиническим проявлениям различают различные **формы ТГС** (молниеносный, острый, хронический, латентный, геморрагический, гиперергический и др.). ТГС наблюдается при травмах, хирургических заболеваниях, в онкологии, при акушерской патологии, при сепсисе и многих инфекционных болезнях. В настоящей работе мы рассматриваем только особенности патогенеза геморрагического синдрома при геморрагических лихорадках.

# 3. Первичная патология

При геморрагических лихорадках **первичная патология** страдания развивается на клеточно-молекулярном уровне с обязательным вовлечением в инфекционный процесс эндотелиальных клеток кровеносной системы и стволовых полипотентных клеток костного мозга. Скорость развития процесса обусловлена агрессивностью патогена и его тропностью и к другим чувствительным клеткам, например, макрофагам-моноцитам, а также степенью зрелости иммунной системы пораженного конкретным возбудителем индивидуума. В итоге нормальный физиологический уровень функционирования эндотелия и кроветворных органов динамически меняется. В разгар инфекции происходит тотальное изменение анатомо-морфологической целостности и, соответственно, функций системы микроциркуляции крови. Оно сопровождается ухудшением трофики всех органов и тканей, развивается гипоксия и их функциональная недостаточность. Процесс сопровождается нарушением деятельности терморегулирующего и координирующего центров ЦНС, сердечно-сосудистой и выделительной систем, развивается легочная или иная органная патология и нередко больные погибают в коматозном состоянии. Угрожающая жизни объемная потеря крови редка, хотя повышенная кровоточивость, как признак изменения сосудистой проницаемости, выступает в качестве одного из ведущих симптомов геморрагических вирусных лихорадок.

# 4. Причины геморрагического синдрома, этиология

Среди **причин геморрагического синдрома**, развивающегося достаточно быстро и часто заканчивающегося смертью больных, известны вирусы пяти семейств: Arena-, Bunya-, Filo-, Flavi- и Togaviridae. Они включают вирусы Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сэбия (семейство аренавирусов) - возбудители, соответственно, лихорадок Ласса, Аргентинской, Боливийской, Венесуэльской и Бразильской; лихорадки долины рифт и Крым Конго (семейство буньявирусов); желтой лихорадки (семейство флавивирусов); лихорадок Марбург и Эбола (семейство филовирусов), лихорадки денге, къясанурской лесной болезни и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (семейства тогавирусов). Возбудители клещевых риккетсиозов, эрлихиозов и группы сыпного тифа, напротив, причастны к геморрагическому синдрому с более медленным и большей частью доброкачественным течением. Следовательно, по привязанности к возбудителю инфекционной болезни геморрагический синдром полиэтиологичен.

Широкий спектр возбудителей, вызывающих единый по клинике комплекс симптомов, обусловлен однотипным механизмом его формирования. Из данных морфологического и иммуногистологического изучения вышеуказанных заболеваний известно, что основная патология развертывается в эндотелиальных клетках микроциркуляторной системы, клетках костного мозга и для некоторых инфекций (лихорадки Марбург, денге) в процесс вовлекаются мононуклеарные фагоциты, как циркулирующие в русле крови, так и тканевые. Это находит отражение в клеточном, белковом и пептидном (кинины, лейкотриены) составе крови и балансе ее биологически активных компонентов. Затрагивается деятельность систем комплемента, кининовой, коагуляции и антикоагуляции. Последние регулируют тонус сосудов, их проницаемость, секреторную деятельность эндотелия, реологические свойства крови и ответственны за субъективные ощущения боли, усталости и другую симптоматику болезней.

Несмотря на этиологическое разнообразие патогенов, ассоциируемых с развитием геморрагического синдрома, их объединяет идентичный или весьма близкий механизм доставки возбудителя к клеткам-мишеням на начальной стадии инфекционного процесса. Возбудители лихорадок, передающиеся с участием кровососущих переносчиков, контактно через расчесы кожи или аэрогенно через альвеолярно-капиллярные мембраны легких, по существу механически переносятся к чувствительным к патогену клеткам эндотелия и тканевым оседлым макрофагам в местах микротравм, вызванных колюще-сосущим аппаратом переносчиков или повреждением эпителия. Именно в этих точках или же в альвеолярно-капиллярных мембранах, на которых произошла задержка частиц инфекционного аэрозоля, формируется первичный локальный процесс. Защитная реакция у места входных ворот сопровождается и одновременной генерализацией инфекционного процесса вследствие диссеминации возбудителя с крово-лимфооттоком с дальнейшим последовательно нарастающим поражением клеток-мишеней в органах и тканях, удаленных от места входных ворот инфекции. При этом часть частичек возбудителя поглощается макрофагами и другими клетками крови, например, эритроцитами при риккетсиозах и бартонеллезах, но не инактивируется вследствие недостаточной концентрации цитокинов, таких как интерферон-гамма (ИНФ-g), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-a), других монокинов и отсутствия специфических нейтрализующих антител в плазме крови на момент заражения и в начальный период болезни.

Локальное повреждение физиологически высокоактивных, регулирующих гемостаз клеток в области входных ворот патогена и одновременная генерализация инфекции с трансмиссивным механизмом передачи предопределены особенностями кровососания клещей и комаров, переносчиков возбудителей большинства геморрагических лихорадок, и особенностями анатомического строения тканевых и альвеолярных капилляров. Синхронность формирования локального и генерализованного процессов объясняется тем, что кровососание у переносчиков длится долго и прерывисто, особенно у клещей (до нескольких суток). Периодический отсос крови сопровождается периодическим же вспрыскиванием в капилляр слюны, а в некоторых случаях и коксальной жидкости, содержащих патоген, антикоагулянты и ферменты кровососа.

Инфекционный процесс на уровне клетка-возбудитель начинается по обычной для внутриклеточных паразитов схеме: прикрепление к поверхностной мембране и ее разрыхление, проникновение в цитоплазму, размножение или гибель (в случае абортивной инфекции), выход в окружающее межклеточное пространство или русло крови, с инфицированием прилегающих и отдаленных интактных клеток. Последняя стадия взаимодействия клетка-патоген сопровождается либо разрушением и некролизом первой, либо усилением внутриклеточных физиологических процессов с повышенной продукцией цитокинов и других метаболитов их нормального функционирования.

Процесс преодоления клеточной стенки патогеном небезразличен для макроорганизма: липополисахариды мембраны расщепляются фосфолипазами переносчика и возбудителя. Как следствие, освобождается арахидоновая кислота - субстрат-предшественник биологически наиболее активных эйкозаноидов (простагландин Е2(ПГЕ2), тромбооксаны, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), интерлейкин-I (ИЛ-I) и другие), ответственные в макроорганизме за тонус и проницаемость малых артериол и прекапилляров, хемотаксилс лейкоцитов, терморегуляцию, чувство боли и другие реакции организма, объединяемые общим названием "эндогенный токсикоз".

Репродукция возбудителя в эндотелиальных клетках по электронномикроскопическим наблюдениям сопровождается их набуханием и вакуолизацией, а затем и явной патологией - отслоением от базальной мембраны на участках капилляры-венулы или от нижележащих клеток в более крупных сосудах и появлением части клеток эндотелия в русле крови. На стыке капилляровенулы возникают анатомические дефекты с оголением части базальной мембраны. Слабость сосудистых стенок в этих локусах при прогрессирующем избытке ПГЕ2, ФАТ и других цитокинов обусловливает стойкое расширение просвета венул с увеличением их кровенаполнения; кровоток замедляется, формируются лейкоцитарно-тромбоцитарный стаз, гипотензия по периферическому типу, а затем отеки и геморрагии вследствие экссудации плазмы и миграции клеток крови в периваскулярное пространство из посткапиллярных венул. Первоначально процесс экссудации компенсируется, но нарастание инфекционного процесса в целом с расширением деструктивно-воспалительных изменений в сосудистой и макрофагальной системах преодолевает "порог" компенсаторных защитных реакций организма. Последний очевидно определяется особенностями конституционального иммунитета заболевшего, возрастной степенью зрелости его иммунной системы и вирулентностью патогена. Время преодоления порога компенсаторного ответа скорее всего определяется (совпадает?) с окончанием очередного цикла репродукции возбудителя, проявляется нарастанием структурно-функциональных клеточных изменений негативного характера и появлением возбудителя в крови и в экссудатах на поверхности слизистых оболочек и коже. В клетках возрастает количество пероксидов, а в плазме - эйкозаноидов. По мере диссеминации возбудителя выраженность локальных процессов и множественность заражения макроорганизма прогрессивно возрастают, сопровождаясь появлением и развитием у инфицированного неопределенных симптомов болезни, создающих общее ощущение дискомфорта. В этот начальный период болезни, помимо количественных изменений медиаторов и цитокинов, начинает проявляться дисбаланс в системе коагуляции-антикоагуляции крови, в состоянии больного наступает резкое ухудшение, что обычно ощущается им как начало болезни. С этого времени и в разгар болезни в тканях и крови больного происходят кардинальные изменения. Отток плазмы в межклеточные пространства декомпенсируется, периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация, диапедез эритроцитов и сгущение крови возрастают, формируются симптомы "сладжа".

Повышенная агрегация тромбоцитов и миграция лейкоцитов-нейтрофилов в стенки сосудов и околососудистые щели активизируют фактор Хагемана (фактор XII), "пусковой" компонент каскада свертывания. На фоне тромбоцитопении и лейкопении развиваются симптомы гиперкоагуляции, свойственные I стадии ДВС-синдрома.