

Сиволап В.В., Лукашенко Л. В., Лихасенко І.В., Герасько М.П.

Геморагічні синдроми та патологія системи згортання крові. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Основні симптоми та синдроми при анеміях. Загальний клінічний аналіз крові

Навчальний посібник для самостійної роботи студентів
і студентів-іноземних громадян 3 курсу медичних факультетів
спеціальностей:

222 «Медицина»

228 «Педіатрія»

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Сиволап В.В., Лукашенко Л. В., Лихасенко І.В., Герасько М.П.

**Геморагічні синдроми та патологія системи
згортання крові. Синдром дисемінованого
внутрішньосудинного згортання крові. Основні
симптоми та синдроми при анеміях. Загальний
клінічний аналіз крові**

Навчальний посібник для самостійної роботи студентів
і студентів-іноземних громадян 3 курсу медичних факультетів
спеціальностей:

222 «Медицина»

228 «Педіатрія»

Запоріжжя - 2022

УДК 616.15(075.8)

ГЗЗ

Посібник розглянутий і затверджений на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ

Протокол № від « » 2022 р.

Рецензенти:

В.А. Візір - д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ

В.Д. Сиволап - д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини ЗДМУ

Автори:

Сиволап В.В.-д.мед.н., професор, зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої

Лукашенко Л. В. – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ

Лихасенко І.В.- к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії

Герасько М. П. – к.мед.н., ас. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ

Сиволап В.В.

Геморагічні синдроми та патологія системи згортання крові. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Основні симптоми та синдроми при анеміях. Загальний клінічний аналіз крові. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів 3 курсу медичних факультетів / В.В.Сиволап, Л.В. Лукашенко, І.В.Лихасенко, М.П. Герасько.-Запоріжжя: ЗДМУ, 2022.- 70 с.

Посібник має головну задачу надати допомогу студентам в вивченні найбільш розповсюджених геморагічних синдромів, анемії та показники загального аналізу крові.

ВСТУП

Навчальна дисципліна «Пропедевтика внутрішньої медицини» передбачає засвоєння студентами опитування і фізикального обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, інтерпретацію основних симптомів і синдромів внутрішніх хвороб; лабораторних і інструментальних методів дослідження. У клінічній практиці засвоєння матеріалу інтегрується з такими дисциплінами як нормальною, топографічною й патологічною анатомією, нормальною та патологічною фізіологією та ін. Основними завданнями вивчення дисципліни є навчання методам обстеження хворих, розпізнавання основних клінічних синдромів, будування синдромального діагнозу, основ докторської етики й деонтології.

Навчальний посібник має на меті надати сучасну інформацію студенту щодо геморагічних синдроми та патологія системи згортання крові, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та основних симптомів та синдромів при анеміях.

У посібнику висвітлено основні причини їх виникнення, патогенез, класифікації, клінічні прояви, викладено лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Матеріал посібника базується на узгоджених міжнародних рекомендаціях з використанням окремих методів дослідження та нормативних документах МОЗ України з діагностики окремих хвороб. Навчальний посібник розроблено для самостійної роботи студентів у відповідності до типової програми з пропедевтики внутрішньої медицини для вищих медичних закладів освіти України III–IV рівнів акредитації для спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», здійснюється на основі примірного навчального плану підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Посібник призначено для самостійної роботи студентів 3-го курсу, зокрема й україномовних студентів-іноземних громадян з дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини».

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

№ з/п	Назва тем	Кількість годин
Розділ 2: «Симптоми та синдроми при захворюваннях внутрішніх органів»		
1.	Передаудиторна теоретична підготовка до практичних занять за планом практичних занять (2 години/заняття)	30
2.	Опрацювання тем, які не викладаються на практичних заняттях:	
	Синдром серцево-судинної недостатності: основні клінічні та інструментальні методи обстеження	3
	<i>Геморагічні синдроми та патологія системи згортання крові. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові</i>	2,5
	Основні симптоми та синдроми при цукровому діабеті. Основні клінічні прояви захворювань щитовидної залози.	2,5
	<i>Основні симптоми та синдроми при анеміях. Загальний клінічний аналіз крові</i>	2,5
3.	Курація хворого із написанням історії хвороби	3,5
4.	Підготовка до диференційного заліку	6
Разом за розділом 2		50

ГЕМОРАГІЧНІ СИНДРОМИ ТА ПАТОЛОГІЯ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ. СИНДРОМ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Питання для теоретичної підготовки:

1. Основні компоненти системи згортання крові.
2. Фактори розвитку кровоточивості та причини геморагічних синдромів – тромбоцитопенії, коагулопатії, геморагічні васкуліти.
3. Характеристика геморагічного синдрому при гемофіліях, тромбоцитопенічній пурпурі та хворобі Шенляйн–Геноха.
4. Прояви суставного, абдомінального, ниркового та анемічного синдромів при цих захворюваннях.
5. Основні методи лабораторної діагностики геморагічних синдромів.
6. Причини розвитку та патогенез синдрому дисемінованого внутрішньо-судинного згортання крові (ДВЗ).
7. Стадії та клінічні прояви ДВЗ–синдрому, його основні лабораторні критерії.

Кров — багатофункціональна тканина, що складається з плазми крові та клітинних елементів, яка для виконання своїх функцій повинна залишатися в рідкому стані. Реологічні властивості крові забезпечуються системою гемостазу. Це — біологічна система, що при взаємодії з ендотеліальними клітинами забезпечує не лише збереження рідкого стану крові, але й її згортання при пошкодженні судин для запобігання надмірній крововтраті, а також для розчинення тромбів, які виконали свою функцію.

Різноманіття завдань, що стоять перед системою гемостазу, зумовило високу складність цієї системи. Гемостаз забезпечується декількома взаємопов'язаними структурно-функціональними компонентами, до яких належать коагулянтна ланка (плазмові фактори), антикоагулянтна ланка (фізіологічні антикоагулянти), фібринолітична система, клітинні фактори формених елементів крові, фактори згортання і фібринолізу судинної стінки та навколишніх тканин. Їх взаємодія дозволяє системі гемостазу знаходитися в межах фізіологічних коливань: між гіпо- та гіперкоагуляцією. Для збереження крові у фізіологічному стані необхідна структурна та функціональна цілісність судинного ендотелію. При будь-якому пошкодженні тканин основним фізіологічним бар'єром є стінка мікросудини і моношар ендотеліальних клітин, які відповідають на ушкодження вазоконстрикцією, ендотелій судин трансформується в потужну прокоагулянтну поверхню, яка сприяє адгезії тромбоцитів та лейкоцитів. Залежно від розміру ушкодженої судини визначають два основні механізми гемостазу: судинно-тромбоцитарний та коагуляційний. Перший забезпечує зупинку кровотечі у мікроциркуляторних судинах (<100 мкм) із низьким артеріальним тиском. Так, при ушкодженні ендотелію дрібних судин відбувається рефлекторний спазм із подальшим утворенням тромбоцитарного згустку. Однак у судинах діаметром >100 мкм з високим тиском та швидкістю кровотоку тромб не витримує та вимивається. Тому в

таких судинах згортання крові здійснюється шляхом гемокоагуляційного гемостазу з формуванням міцнішого фібринового тромбу.

Функції системи гемостазу можна розподілити на фізіологічні та патофізіологічні. Фізіологічно основним завданням є підтримка крові в агрегатному стані, тобто в тому статусі, коли кров може виконувати свої завдання (трофіка, транспорт газів та ін.). Важливим напрямком реалізації фізіологічних завдань системи гемостазу є трофіка інтими судин. Вважається, що близько 15% тромбоцитів, які утворюються в організмі, витрачаються саме на забезпечення клітин судинного ендотелію. Це підвищує резистентність інтими до травм, сприяє підтримці антитромботичного потенціалу судинної стінки.

Основною патофізіологічною функцією системи гемостазу є зупинка кровотечі шляхом утворення тромбу в ділянці ушкодження та подальший лізис цього тромбу після відновлення цілісності судинної стінки. Окрім цього, гемостатичні чинники разом або окремо можуть брати участь у багатьох процесах, що відбуваються в організмі. Це і репарація тканин після ушкодження, і участь у запаленні.

Особливе значення має участь системи гемостазу в ангиогенезі та регуляції трофіки тих чи інших ділянок організму. Цей процес спрямований на відновлення тканин у результаті дії різних чинників, як патофізіологічних (наприклад ушкодження в зоні утворення тромбу або при запаленні), фізіологічних (у процесі росту організму), так і патологічних (фізичні чи хімічні травми, злоякісні пухлини, бактеріальні інвазії тощо). Фактично відбувається регуляція місцевого кровотоку, яка реалізується як судинно-тромбоцитарною ланкою, так і за допомогою вторинного гемостазу, системи антикоагулянтів та фібринолізу.

На сьогодні доведено, що система гемостазу причетна до багатьох процесів, що відбуваються в організмі. Так, продукти запалення можуть запускати тромбоутворення, а гемостатичні взаємодії стимулюють запальні процеси, впливають на перебіг алергічних реакцій.

Крім того, відомо, що тромбін є поліпотентним ферментом. Окрім активної участі на різних етапах гемостазу, він сприяє вивільненню лейкотрієнів із лейкоцитів, впливає на клітинний ріст, міграцію клітин тощо. Є докази того, що зміни продукування тромбіну призводять до модуляції остеогенезу.

У регуляції гемостатичних реакцій беруть участь системи та підсистеми організму — імунна, калікреїн-кінінова, симпато-адреналова та ін. Але основні фізіологічні та патофізіологічні функції системи гемостазу здійснюються первинним (судинно-тромбоцитарним), вторинним (коагуляційним) гемостазом, природними антикоагулянтами та дезагрегантами і фібринолізом.

Залежно від інтенсивності й типу чинника альтерації підсистеми гемостазу можуть створювати функціональні комплекси з іншими системами організму. Так, виникнення стресової ситуації та підвищення синтезу гормонів стресу у разі підпорогових та порогових навантажень призводять до низки протромботичних змін системи гемостазу. Завданням такої функціональної системи є захист організму від можливої крововтрати для подолання проблемної ситуації. Система гемостазу є однією з адаптивних систем організму. Це дозволяє пристосуватися до змінних умов зовнішнього та внутрішнього середовища, у тому числі стресового походження. Але адаптивний потенціал не є безмежним. При запорогових навантаженнях напрямок реакцій часто важко передбачити, а параметри системи гемостазу мають зміни, які можна охарактеризувати як подібні до синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання.

Агрегатний стан крові є наслідком балансу антитромботичних та протромботичних реакцій. Для характеристики цього балансу використовують гемостатичний потенціал. У неушкоджених судинах величина гемостатичного потенціалу близька до умовного нуля або дещо зміщена в негативну сторону.

Аналіз крові (коагулограма), яка отримана із периферичних вен чи з будь-якої іншої ділянки судинного русла, відображає зміни гемостатичного потенціалу лише цієї ділянки і може тільки певною мірою відображати загальний стан системи гемостазу у разі достатнього рівня стандартизації методів дослідження та способів отримання крові. Ця властивість називається мозаїчністю гемостатичного потенціалу.

За відсутності умов для активації система гемостазу перебуває у стані рівноваги. Ця рівновага і, відповідно, агрегатний стан крові, досягається за допомогою низки механізмів:

1. Продукція оксиду азоту, як фактора вазодилатації.
2. Утворення ендотелієм дезагреганта з вазодилатуючою дією — простацикліну.
3. Постійна наявність у крові фізіологічно активних антикоагулянтів.
4. Фіксація на ендотелії антикоагулянтного комплексу гепарин/антитромбін.
5. Адсорбція факторів згортання клітинами судинної стінки.
6. Продукція ендотелієм тканинного активатора фібринолізу.

Система гемостазу в нормі здатна до підтримки гемостатичного потенціалу у фізіологічних межах шляхом прямих та обернених зв'язків. Тобто підвищення протромботичної активності стимулює активацію антитромботичних реакцій і навпаки. Порушення регуляції та рівноваги реакцій гемостазу призводить до виникнення патологічних процесів.

Судинно-тромбоцитарний гемостаз забезпечується, як це виходить з назви, судинною стінкою і тромбоцитами. Усі шари судинної стінки виконують свою функцію у цьому процесі, але найважливішим є інтима судин. Внутрішній шар судин — це популяція сплосчених клітин ендотеліального походження, які мають певні морфологічні особливості залежно від ділянки розміщення.

Еластинові волокна розміщуються не лише в інтимі, але і в медії та адвентиції, а колагенові волокна — в медії та адвентиції. Вони мають

складчасту будову і протистоять навантаженню на судину, якщо вона вже розтягнута. М'язові клітини медії разом з еластиновими та колагеновими волокнами створюють судинний тонус. Адвентиція є зовнішньою оболонкою та складається з колагенових та еластинових волокон, фібробластів, гладких клітин, нервових закінчень. Оголення субендотеліальних структур внаслідок пошкодження судини призводить до активації системи гемостазу, зокрема тромбоцитів.

Участь тромбоцитів у процесах гемостазу визначається інтенсивністю виділення та активністю тромбоцитарних факторів. Їх поділяють на екзогенні та ендогенні. До екзогенних відносять фактори згортання крові, фактор Віллебранда, колаген, еластин, нетромбоцитарні АДФ, адреналін тощо.

Ендогенні тромбоцитарні фактори нумеруються арабськими цифрами.

Фактор 1 — бере участь у протромбіназоутворенні та пришвидшує тромбіноутворення.

Фактор 2 — акселератор тромбіну — пришвидшує перетворення фібриногену у фібрин.

Фактор 3 — мембранний фосфоліпідний фактор — матриця для плазмових факторів при утворенні протромбінази.

Фактор 4 — антигепариновий.

Фактор 5 — аглютинабельний, схожий на фібриноген.

Фактор 6 — антифібринолітичний.

Фактор 7 — антитромбопластичний, перешкоджає утворенню протромбінази.

Фактор 8 — ретрактозим (тромбастенін), аналог актоміозину, викликає ретракцію та зближення ниток фібрину на тромбоцитах.

Фактор 9 — серотонін, вазоконстриктор, виділяється при активації АДФ, адреналіном, колагеном.

Фактор 10 — котромбопластин, пришвидшує тромбіноутворення за певних умов. Роль до кінця не встановлена.

Фактор 11 — аналог фактора XIII.

Фактор 12 — АДФ, фактор адгезії та агрегації тромбоцитів.

Тромбоцитарні фактори експресуються у процесі виконання тромбоцитом своєї функції із гранул. Гранули віддають свій вміст у систему каналців відкритого типу. Серед тромбоцитарних гранул виділяють: α -гранули, що містять близько 30 різних білків; δ -гранули (щільні тільця), які містять активатори судинної реакції та агрегації тромбоцитів (АДФ та АТФ, серотонін, дофамін, гістамін, іони кальцію; γ -гранули — лізосоми, що містять кислу фосфатазу глюкозидазу, естеразу та інші лізосомальні ферменти; λ -гранули — містять білки, необхідні для розсмоктування згустку.

Для зв'язування тромбоцитів із регуляторами їх функцій на тромбоцитарній мембрані знаходяться значна кількість різних груп рецепторів, зокрема пуринові рецептори для АДФ, тромбінові рецептори, колагенові рецептори, фібриногенові, серотонінові, гістамінові, рецептори для факторів згортання крові, гормонів.

Реалізація тромбоцитом своєї функції є неповноцінною, якщо не знижується синтетичний потенціал ендотелію у відношенні простацикліну I_2 . Це можливо у разі загибелі клітин інтими. У ділянці ураження значно підвищується концентрація тромбоксану A_2 . Обидві ці речовини є продуктами, що утворюються з арахідонової кислоти під впливом низки ферментів. Вони кардинально відрізняються своїми ефектами щодо тромбоцитів і судинної стінки, а також місцем синтезу. Простациклін синтезується інтимою, а тромбоксан — тромбоцитами.

Власне первинний гемостаз відбувається в декілька етапів.

1. Судинний спазм:

- викликається місцевими вазоконстрикторами і підтримується реакцією гладких м'язів медії;

- у подальшому спазм подовжується за рахунок вивільнення тромбоцитарних вазоконстрикторів (серотонін, адреналін, тромбоксан).

2. Адгезія — прилипання тромбоцитів до місця ушкодження:

- ініціюється в результаті зміни заряду судинної стінки, а також субендотеліальними структурами судини;
- тромбоцити утворюють псевдоподії та змінюють форму;
- відбувається адгезія за участю фактора Віллебранда.

3. Обернена агрегація — утворення нещільних агрегатів у ділянці ураження:

- утворюється нещільний білий тромбоцитарний тромб.

4. Необернена агрегація тромбоцитів:

- відбувається виділення достатньо великої кількості АДФ, адреналіну, арахідонової кислоти, простагландинів;
- відбувається значний метаморфоз оболонки тромбоцита;
- невеликі кількості тромбіну стимулюють процес агрегації, оболонка тромбоцита руйнується.

5. Ретракція тромбоцитарного тромбу:

- відбувається скорочення волокон тромбастеніну та стягування ниток фібриногену за участю небілкових (іони кальцію та магнію та білкових (альбумін, глікопротеїни) кофакторів.

Таким чином, утворюється тромбоцитарний тромб, який здатний зупинити кровотечу з невеликих судин на деякий час. Більш надійна зупинка кровотечі відбувається за участю вторинного гемостазу.

Вторинний (коагуляційний) гемостаз, як і інші ланки гемостазу, виконує подвійне завдання: забезпечує агрегатний стан крові та її зупинку у разі пошкодження судини. Протромботичним компонентам коагуляційного гемостазу, які називаються факторами згортання крові, протидіють природні антикоагулянти. У табл. 1 наведено перелік факторів згортання.

Таблиця 1. Фактори згортання крові

№	Назва	Місце синтезу	Хімічна група	Період напівжиття
I	Фібриноген	Гепатоцити	Білок	4–5 діб
II	Протромбін	Гепатоцити	Білок, α_1 -глобулін	3 доби
III	Тканинний тромбопластин	Клітинний фактор	Фосфоліпопротеїд	
IV	Іони кальцію		Іони металу	
V	Проакцелерин	Гепатоцити	Білок, β -глобулін	12–15 год
VII	Проконвертин	Гепатоцити	Білок, α -глобулін	4–7 год
VIII	Антигемофільний глобулін А	Синусоїди печінки	Білок, β_2 -глобулін	8–12 год
IX	Фактор Кристмаса	Гепатоцити	Білок, α_1 -глобулін	1 доба
X	Фактор Стюарта — Прауєра	Гепатоцити	Білок, α_1 -глобулін	2 доби
XI	Плазмовий попередник протромбінази	Гепатоцити	Білок, γ -глобулін	2–3 доби
XII	Фактор Хагемана	Гепатоцити	Білок, β -глобулін	1 доба

XIII	Фібринстабілізуючий фактор	Гепатоцити	Білок, β -глобулін	8 діб
XIV	Фактор Флетчера (прекалікреїн)	Гепатоцити	Білок, β -глобулін	
XV	Фактор Фіцджеральда — Фложе (кініноген)	Гепатоцити	Білок, α_1 -глобулін	
XVI	Фактор Віллебранда	Ендотелій, мегакаріоцити	Білок	

Антикоагулянти, вплив яких протиставляється протромботичним взаємодіям плазмових факторів згортання крові, розділяють на первинні (природні, фізіологічні, постійно наявні в організмі та вторинні, такі, що виникають у процесі функціонування системи гемостазу (продукти гідролізу фібрину і тромбіну). І перші, і другі регулюють активність факторів згортання, але вторинні здійснюють цей процес за принципом оберненого зв'язку. У табл. 2 наведено перелік первинних антикоагулянтів, дію яких можна вважати встановленою.

Таблиця 2. Природні (фізіологічні) антикоагулянти

Антикоагулянти	Механізми дії
Тромбомодулін	Рецепторний білок тромбоцитів, блокуючий тромбін, утворює комплекс із тромбіном та разом з ним блокує протеїни C та S

Інгібітор тканинного шляху згортання (ТАFI)	Інгібітор комплексу ТФ-ФVIIa-ФХа-Са ²⁺
Антитромбін	Прогресивно діючий інгібітор тромбіну, фактора Ха та меншою мірою інших факторів згортання крові. Плазмовий кофактор гепарину та пентасахаридів
Гепарини, пентасахариди	Кофактор антитромбіну, перетворює антитромбін в антикоагулянт швидкої дії
Кофактор гепарину II	Створює комплекс із гепарином, має високу активність у плазмі крові з низьким вмістом антитромбіну
Протеїн С	Інгібітор активованих факторів V та VIII, у комплексі з протеїном S активує фібриноліз
Протеїн S	Кофактор протеїну С
Протеїн Z	Кофактор інгібітора протеїназ, пов'язаних із протеїном Z (ZPI), пришвидшує розщеплення фактора Ха за допомогою ZPI в 1000 разів
Кофактор інгібітора протеїназ, пов'язаних із протеїном Z (ZPI)	Інгібітор факторів Ха та XI

β_2 -глікопротеїн I	Мембранний глікопротеїд, неспецифічний інгібітор факторів X та II
Аннексин V	Мембранний глікопротеїд, що блокує взаємодію активованих факторів згортання на фосфоліпідних мембранах
α_2 -макроглобулін, α_1 -антитрипсин	Неспецифічні протеази зі слабкою антикоагулянтною дією

Взаємодія структурних елементів вторинного гемостазу найчастіше описується за допомогою схем-моделей. Із 1964 р. у світі домінувала так звана каскадна модель E.W. Davie, O.D. Ratnoff. Згідно з цією моделлю утворення фібриногену відбувалося внаслідок трьохетапної активації каскаду ферментів. Ці етапи називали протромбіназоутворення, тромбіноутворення та фібриноутворення. При цьому вважали, що процес протромбіназоутворення мав два шляхи — внутрішній та зовнішній.

Сучасна модель згортання крові, в основі якої лежать роботи M. Hoffman, D.M. Monroe, становить собою складний процес, який відбувається на поверхні тромбоцитів та досить умовно поділяється на декілька фаз. Власне M. Hoffman, D.M. Monroe виділяли три фази: ініціації, посилення (ампліфікації) та поширення (пропагації). Іноді виділяють ще і так звану фазу термінації, яку можна розглядати як низку механізмів, спрямованих на зупинку процесу коагуляції. Зазначимо, що M. Hoffman, D.M. Monroe не виокремлювали фази термінації, а описували комплекс механізмів щодо блокування прокоагулянтних реакцій.

Фаза ініціації починається з вивільнення ТФ на клітинну поверхню внаслідок пошкодження судинної стінки, цитолізу чи з інших причин та його контакту ФVII. Утворюється комплекс ТФ (тканинний фактор) /ФVIIa/Ca²⁺, здатний активувати фактори IX і X до IXa і Xa. ФXa стимулює утворення додаткового ФVIIa та ФV. У результаті останнього утворюється комплекс Va/Xa/Ca²⁺, який активує невеликі кількості ФII до тромбіну.

Фаза посилення відбувається на поверхні активованого тромбоцита. Тієї кількості тромбіну, який утворився у попередню фазу, недостатньо для трансформації фібриногену, але цілком вистачає для початку другої фази. Під впливом ФIIa відбувається активація факторів V, VIII і XI. Активація неферментного ФVIII полягає у його вивільненні з комплексу з фактором Віллебранда. Це дозволяє фактору Віллебранда більш активно брати участь у реакціях первинного гемостазу. ФXIa/VIIIa/фосфоліпіди/Ca²⁺ називають теназою, що здатна активувати значну кількість ФX. Утворюється комплекс ФXa/ФVa, так звана протромбіназа, який збільшує кількість ФIIa. Кількість тромбіну зростає швидко, його концентрація підвищується. Це явище називають «тромбіновим вибухом».

У третю фазу, фазу поширення, під впливом тромбіну відбувається утворення фібрин-мономера із ФI та активація ФXIII. ФXIIIa сприяє утворенню зв'язків між субодиницями фібрину та виникненню нерозчинного фібрину.

Фаза термінації по своїй суті є «обриванням» прокоагулянтних взаємодій. У табл. 2 наведено перелік антикоагулянтів. Основними серед них можна вважати антитромбін, дія якого значно посилюється у присутності гепарину, TFPI, протеїн С та його кофактор, протеїн S.

Фібрин, що утворився для зупинки кровотечі, підлягає неферментному та ферментному лізису. Неферментний лізис здійснюється комплексом гепарину із протеїнами та гормонами. У результаті неферментного фібринолізу відбувається видалення із судинного русла залишків розчинного фібрину. Основним є ферментний фібриноліз. У табл. 3 наведено компоненти, які беруть участь у ферментативному розщепленні фібрину. У фізіологічних умовах фібриноліз здійснюється різними субстратами, активаторами, інгібіторами, кофакторами та рецепторами.

Таблиця 3. Компоненти системи ферментативного фібринолізу

Роль у фібринолізі	Назва компонента	
Профермент, попередник плазміну	Плазміноген	
Фермент, фібриназа	Плазмін	
Активатори плазміногену	Тканинний активатор плазміногену (tPA)	
	Урокіназний активатор плазміногену (uPA)	
Інгібітори фібринолізу:	Інгібітори плазміну Інгібітори активатора плазміногену	<ul style="list-style-type: none"> • інгібітор α_2-плазміну • α_2-макроглобулін • протеаза нексин • інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1) • інгібітор активатора плазміногену-2 (PAI-2) • інгібітор C₁-естерази

		• протеаза нексин
Атенюатор	Тромбінактивований інгібітор фібринолізу (ТАFI)	
Рецептори	Активації Кліренсу	<ul style="list-style-type: none"> • аннексин 2 • $\alpha M\beta_2$ інтегрин • рецептор активатора плазміногену типу урокінази (uPAR) • білок, пов'язаний із рецептором ліпопротеїдів низької щільності (LRP) • рецептор манози

Фібринолітичні реакції досить умовно можна розділити на три фази: 1 — утворення активатора плазміногену, 2 — трансформація плазміногену у плазмін, 3 — розщеплення фібрину.

Основною протеазою фібринолізу є плазмін, який утворюється з неактивного проферменту плазміногену шляхом активації за допомогою tPA або uPA. Плазмін, що утворюється в результаті цих реакцій, додатково активує tPA і uPA, перетворюючи їх у дволанцюжкові поліпептиди. Плазміноген та tPA зв'язуються на поверхні молекули фібрину. Це дозволяє локалізувати та посилити дію плазміну. За відсутності фібрину схильність до взаємодії між плазміногеном та tPA низька.

У процесі фібринолізу плазмін, що утворився з плазміногену, зв'язується з фібрином та здійснює лізис фібринового згустку шляхом відщеплення його фрагментів. Фібриноліз подавляється інгібіторами плазміну, інгібіторами активатора плазміногену та атенюатором ТАFI, який

змінює сайти зв'язування фібрину із плазміногеном та tPA. У результаті фібринолізу в нормі відбувається повний лізис згустку крові та відновлення кровотоку.

Під впливом плазміну на фібрин та фібриноген утворюються продукти деградації цих білків: ранні високомолекулярні фрагменти X та Y і більш пізні, з меншою молекулярною масою, — D та E. D-димери пов'язані міцним ковалентним зв'язком, який не виникає у процесі утворення нерозчинного фібрину та не розривається плазміном.

Підводячи підсумки, можна стверджувати, що в фізіологічних умовах система гемостазу є інтегральною групою взаємодій, спрямованих на утворення згустку лише в зоні ушкодження судини з подальшим його лізисом та відновленням кровотоку. Вихід тромбу за межі ушкодженої ділянки асоціюється з патологічними процесами, як і його недостатня ефективність. У першому випадку мова йде про тромбофілії, у другому — про геморагічні діатези.

Геморагічні діатези – це група захворювань, які характеризуються підвищеною схильністю організму до кровотеч і крововиливів.

Геморагічні діатези мають різну етіологію і механізми розвитку.

Геморагічний діатез може виникати як самостійне захворювання, а також розвиватися при інших патологічних станах. У цьому випадку говорять про вторинний геморагічний діатез. Розрізняють вроджені та набуті геморагічні діатези.

Вроджений або спадковий геморагічний діатез характерні для таких захворювань як геморагічна телеангіектазія, гемофілія, хвороба Гланцмана, тромбоцитопатія у дітей і т.д.

Набутий геморагічний діатез у дітей та дорослих є проявом захворювань, пов'язаних зі згортанням крові та станом судинної стінки. До них відносяться геморагічна пурпура, спадкова і дезагрегаційні тромбоцитопатії, геморагічний васкуліт, ураження судин при хворобах печінки, отруєннях ліками, інфекціях.

Залежно від причин і механізму розвитку розрізняють такі типи (групи) діатезу:

1. Діатези, зумовлені порушенням тромбоцитарного гемостазу. До цієї групи відносяться тромбоцитопатії та тромбоцитопенії. Також можуть виникати при порушенні імунітету, хворобах нирок і печінки, вірусних інфекціях, під впливом хіміотерапії і великих доз радіації.

2. Діатези, які виникають внаслідок порушення згортання крові. До цієї групи відносять гемофілії А, В, С, фібринолітичну пурпуру та ін. Ці діатези можуть виникати внаслідок прийому антикоагулянтів або фібринолітиків.

3. Діатези, обумовлені порушенням цілості судинної стінки. До них відносять авітаміноз С, геморагічний васкуліт, геморагічні телеангіектазії.

4. Діатези, що виникають внаслідок як тромбоцитарного гемостазу, так і порушення згортання крові. До цієї групи відносять хворобу Віллебранда, тромбо-геморрагічний синдром. Такий діатез може виникати при променевої хворобі, гемобластозах та інших хворобах.

Виділяють н'ять типів кровоточивості.

- Гематомний тип кровоточивості – зазвичай спостерігається при гемофілії, при цьому відзначається наявність великих гематом, крововиливів у суглоби, кровоточивість після операцій.

- Капілярний тип кровоточивості – характерний для тромбоцитопенії, спадкової та дезагрегаційної тромбоцитопатії. При такому типі кровоточивості відзначаються дрібні крововиливи у вигляді петехій або екхімозів, в також кровотечі з носа, ясен, маткові і шлункові кровотечі.
- Змішаний тип – характеризується наявністю гематом і дрібних плямистих висипань на шкірі. Спостерігається при прийомі антикоагулянтів і тромбо-геморрагічному синдромі.
- Пурпурний тип – характеризується дрібними симетричними висипаннями на нижніх кінцівках. Такий тип кровоточивості проявляється при геморагічних васкулітах.
- Мікроангіоматозний тип кровоточивості – характеризується повторюваними кровотечами. Виникає при спадкових порушеннях розвитку дрібних судин.

ГЕМОФІЛІЇ

Гемофілія - захворювання, яке характеризується патологією чинників згортання крові, що призводить до сповільненого згортання крові та подовження часу кровотечі. Гемофілія - це спадкове захворювання, що переважно зустрічається у хлопчиків.

В залежності від того, який фактор згортання відсутній в крові, розрізняють три типи гемофілії:

1. Гемофілія А - це найбільш поширений тип гемофілії, який виникає внаслідок відсутності в крові VIII фактору згортання (спеціального білка, який носить назву антигемофільний глобулін).

2. Гемофілія В (хвороба Крістмас) - це гемофілія, яка характеризується недостатньою активністю IX фактору згортання крові, або фактора Крістмаса.

3. Гемофілія С - це найбільш рідка форма гемофілії, яка зустрічається як у хлопчиків так і у дівчат, і характеризується неоліком XI фактору згортання крові.

Визначення типу гемофілії має значення для лікування. Всі три типи гемофілії мають одні і ті ж симптоми і тому діагностика того чи іншого типу захворювання ґрунтується лише на лабораторних дослідженнях.

Клінічна картина. Тривалі кровотечі, які починаються відразу або через 1-2 години після травми, видалення зуба, або без причини (спонтанні кровотечі). Наявність великих синців (гематом) після незначних травм, часті носові кровотечі і кровотечі із ясен. Внутрішньосуглобові (гемартрози) - це серйозне ускладнення гемофілії, яке характеризується крововиливом всередину суглоба та супроводжується сильним болем, набряком, порушенням рухливості суглоба. При повторному крововиливі в суглоб можлива його деформація і стійке порушення рухливості суглоба. Спонтанні крововиливи в головний і спинний мозок можуть стати причиною раптової смерті при гемофілії. Наявність крові в калі та сечі також є одним з ознак гемофілії.

Розрізняють 3 ступеня тяжкості гемофілії в залежності від ступеня дефіциту факторів згортання і тяжкості кровотеч:

- легка форма гемофілії: кровотечі розвиваються тільки після серйозних травм або хірургічних втручань;
- помірна форма гемофілії: перші симптоми захворювання проявляються в дошкільному або шкільному віці і характеризуються появою великих синців або тривалих кровотеч після незначних травм;
- важка форма гемофілії: кровотечі проявляються вже на першому році життя дитини, коли хлопчик починає вчитися повзати і ходити, а також у період прорізування зубів.

Діагностика гемофілії.

Так як гемофілія є спадковим захворюванням, лікар звертає увагу на наявність гемофілії у найближчих родичів (генеалогічний метод - виявлення чоловіків по материнській лінії з підвищеною кровоточивістю).

Лабораторна діагностика

У діагностиці гемофілії велике значення має дослідження крові. В аналізі крові визначають час згортання крові, який при гемофілії буде уповільнений. Крім того, в лабораторії визначають кількість факторів згортання крові і ступінь їх дефіциту. Для визначення форми гемофілії використовують тест генерації тромбопластину.

Найбільш точним методом діагностики є ДНК-діагностика.

ІДІПАТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), (симптомокомплекс Верльгофа) – первинна тромбоцитопенія з аутоімунним механізмом утворення антитромбоцитарних антитіл. Основна ознака захворювання - зниження кількості тромбоцитів менше $150 \times 10^9/\text{л}$ (норма тромбоцитів крові – $180-320 \times 10^9/\text{л}$).

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (аутоімунну) слід відрізняти від імунної (гетероімунної) тромбоцитопенії, що виникає після перенесеної вірусної інфекції або прийому деяких лікарських препаратів. Гетероімунні тромбоцитопенії зазвичай гостро виникають у дітей та осіб літнього віку. Після відміни препарату кількість тромбоцитів поступово відновлюється. Кровоточивість звичайно виражена незначно. У подальшому тромбоцитопенія не виникає на відміну від аутоімунної тромбоцитопенічної пурпури, що має хронічний перебіг.

Патогенез. Деструкція тромбоцитів, покритих аутоантитілами (імуноглобулінами класу G), виникає внаслідок їх фагоцитозу макрофагами в селезінці, печінці або в обох органах. Середня тривалість життя тромбоцитів при ІТП нерідко скорочується до 15 годин, тоді як в нормі вона складає 220 годин. Антитіла можуть бути направлені як проти антигенів тромбоцитів, так і проти антигенів мегакаріоцитів. В останньому випадку кількість мегакаріоцитів в кістковому мозку хворих знижується.

Класифікація (А.Ф. Романова, 1997). За перебігом розрізняють 2 форми ІТП:

1. Гостра – з раптовим початком у дітей віком від 2 до 6 років та спонтанним одужанням до 6 місяців.

2. Хронічна – із прихованим початком, рідкими спонтанними ремісіями і частими рецидивами. Пік захворюваності у віці від 20 до 40 років. Хронічні форми поділяються на варіанти:

- з рідкими рецидивами;
- з частими рецидивами;
- безперервнорецидивуючий перебіг.

За періодом хвороби виділяють загострення (криз), клінічну ремісію (відсутність будь-яких проявів геморагічного синдрому при збереженні тромбоцитопенії) та клініко-гематологічну ремісію.

Клінічна картина. Хронічною формою ІТП хворіють переважно жінки (3:1). Кровоточивість носить мікроциркуляторний характер:

крововиливи на шкірі мають вигляд петехій та екхімозів, виникають після невеликих травм чи спонтанно, локалізуються найчастіше на передній поверхні тулуба чи кінцівок. Початок захворювання буває як гострим, так і поступовим, коли тромбоцитопенія виявляється випадково при помірно виражених клінічних проявах. Основним симптомом захворювання є кровоточивість петехіально-плямистого типу у вигляді шкірних геморагій та кровотеч із слизових оболонок. Великі крововиливи з'являються в місцях ін'єкцій. Спостерігаються як свіжі, так і старі шкірні геморагії. У таких хворих позитивні симптоми джгута і щипка. Характерною ознакою захворювання є кровотечі із слизових оболонок: носові, з ясен, шлунково-кишкові, ниркові, кровохаркання, у жінок маткові кровотечі у вигляді метрорагій. Кровотечі з ясен виникають після екстракції зубів. Гематурія, мелена, кривава блювота – нехарактерні. У 10-20% хворих відмічається помірна спленомегалія (частіше за даними УЗД).

Діагностичні критерії.

1. Відсутність зв'язку кровоточивості з будь-яким попереднім чи фоновим захворюванням.
2. Геморагічний синдром з петехіально-екхімозним типом кровоточивості.
3. Тромбоцитопенія в периферичній крові (нижче $150-100 \cdot 10^9/\text{л}$ – до одиничних тромбоцитів в препараті).
4. Позитивні “судинні” проби (джгута, щипка, манжеткова та ін.).
5. “Відпечаткові” крововиливи на шкірі (при носінні тісного одягу, поясів, після глибокої пальпації та ін.)
6. Подовження часу капілярної кровотечі (проба Д'юка) при нормальних показниках часу зсідання крові за Лі-Уайтом.
7. Порушення ретракції кров'яного згустку (зниження індексу менше 40%)
8. Виявлення антитромбоцитарних антитіл (за методом Діксена, за даними ІФА).

9. Підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів класу G.

10. Поєднання тромбоцитопенії з аутоімунною гемолітичною анемією (позитивна пряма проба Кумбса) – синдром Еванса-Фішера.

В периферичній крові після рясної кровотечі – картина гострої постгеморагічної анемії, при повторних епізодах – хронічна постгеморагічна анемія різного ступеня вираженості. В кістковому мозку – гіперплазія мегакаріоцитарного і еритроцитарного ростків.

ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ

Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна-Геноха, IgA - асоційований васкуліт) — це системне захворювання, викликане поширеним запаленням дрібних судин, артеріол, дрібних капілярів, а також навколосудинним набряком з інфільтрацією клітинами крові. Зазвичай спостерігається ураження шкіри, шлунково-кишкового тракту та нирок. Поширеність геморагічного васкуліту (ГВ) досягає 23 – 25 на 10000 населення.

Етіологія. До етіологічних (пускових) факторів ГВ відносять: інфекції (респіраторні, вірусні, стрептококові, тощо), вакцинації, укуси комах, переохолодження. Наведені фактори запускають судинну відповідь з ураженням дрібних судин кров'яного русла у вигляді відкладення специфічних імунних депозитів, а також порушення системи згортання крові і зміною в'язкості самого субстрату крові.

Патогенез. На сенсibiliзованому фоні повторна дія факторів викликає гострий імунокомплексний ангіїт дрібних судин з масивним пошкодженням ендотеліальних клітин і запуском синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. У хворих в активній фазі хвороби знаходять підвищення в сироватці крові IgA і циркулюючих імунних

комплексів (ЦІК), що містять IgA. При тяжких формах знаходять фібринові змішані тромби в мікросудинах: в петлях клубочків, кишечнику, головному мозку (мікротромбоваскуліт).

Загальноприйнятої класифікації ГВ немає. В робочих класифікаціях ГВ, які запропоновані і використовуються в клінічній практиці, визначення клінічних форм базується на врахуванні комбінації клінічних симптомів, наявність яких відображена в назві клінічної форми (А.А.Льїн, 1984, З.С.Баркаган, 1988), або на основі виділення провідного клінічного синдрому (шкірна, або проста, суглобова, абдомінальна, блискавична форми — А.С.Калиниченко, 1968; Е.В.Прохоров, І.Т.Самойленко, 1997), з підкресленням наявності шкірного варіанту при всіх формах.

Передбачається визначення ступеня тяжкості, варіантів перебігу (гострий - до 1,5-2 міс, затяжний - до 6 міс, хронічний рецидивуючий — понад 6 міс і більше з періодами загострення ремісії).

За ступенем тяжкості геморагічного васкуліту виділяють:

Клінічна картина. Захворювання проявляється декількома або одним синдромами:

- *Шкірний:* зустрічаються дуже часто і характеризуються мономорфними симетричними висипаннями папульозно – геморагічного характеру на розгинальних поверхнях кінцівок, які зберігають пігментацію (IV (пурпурний) тип кровоточивості).

Шкірний синдром характерний на самому початку геморагічного васкуліту і спостерігається у всіх хворих. Він характеризується дифузними плямисто-папульозними геморагічними елементами різного розміру (частіше дрібними), які не зникають при натисканні. У деяких випадках спостерігається уртикарний висип. Висипання зазвичай розташовуються симетрично на шкірі гомілок, стегон і сідниць, в області великих суглобів, рідше – на шкірі рук і тулуба. Рясність висипань часто корелює з тяжкістю геморагічного васкуліту. При найбільш важкому його перебігу в центрі деяких елементів висипу розвивається некроз і утворюється виразка. Після

висипки залишається довгострокова гіперпигментація. При хронічному перебігу геморагічного васкуліту з частими рецидивами на шкірі після висипки виникає лущення.

- *Суглобовий*: виникає разом з шкірним або після нього у більшості хворих. Можуть спостерігатися тільки артралгії різної інтенсивності або поліартрит, обумовлений периартритом і синовітом. Характерно втягнення в процес крупних суглобів (колінні, тощо), симетричність.

Суглобовий синдром розвивається у 70% пацієнтів з геморагічним васкулітом. Ураження суглобів можуть носити короткочасний характер у вигляді легкої артралгії або зберігатися протягом декількох днів з вираженим больовим синдромом, що супроводжується іншими симптомами артрити (почервоніння, набряк) і призводити до обмеження рухів в суглобі. Типовим для геморагічного васкуліту є летючий характер ураження із залученням переважно великих суглобів, частіше колінних і гомілковостопних. Суглобовий синдром може з'явитися в початковому періоді геморагічного васкуліту або виникнути пізніше. Найчастіше він має мінущий характер і ніколи не призводить до стійкої деформації суглобів.

- *Абдомінальний*: частіше спостерігаються у дітей (54-72%), проявляється інтенсивними нападаподібними болями в животі, нудотою, блювотою, появою крові у блювотних масах і калі.

Абдомінальний синдром може передувати шкірно-суглобовим проявам геморагічного васкуліту або супроводжувати їх. Він проявляється болями в животі різної інтенсивності від помірних до нападаподібних по типу кишкової кольки. Пацієнти часто не можуть вказати точну локалізацію болю, скаржаться на порушення стулу, нудоту і блювоту. Болі в животі можуть з'являтися кілька разів протягом доби і проходять мимоволі або в перші кілька днів лікування. У важких випадках геморагічного васкуліту виникають шлунково-кишкові кровотечі, що супроводжуються кривавою блювотою і присутністю крові в калових масах.

- *Нирковий*: виникає у 12-50% хворих, проявляється як нефрит з сечовим або нефротичним синдромом. При гострих формах ГВ закінчується одужанням, при хронічнорецидивуючому перебізі – можливий перехід в хронічний нефрит з розвитком хронічної ниркової недостатності.

Ураження нирок є найстійкішим синдромом геморагічного васкуліту і може призводити до розвитку ниркової недостатності.

Крім типових локалізацій доведена можливість ураження судин головного мозку, мозкових оболонок та проявляється запамороченням, дратівливістю, головним болем, епіприступами і може призвести до розвитку геморагічного менінгіту або крововиливу в речовину головного мозку (геморагічний інсульт).

Ураження інших органів при геморагічному васкуліті відбуваються досить рідко. Це може бути геморагічна пневмонія у вигляді кашлю з прожилками крові в мокротинні та задишкиа крововиливи в ендокард, геморагічний перикардит, міокардит.

Захворювання протікає з лихоманкою (субфебрильною або фебрильною), нерідко з алергічними реакціями (кропивниця, набряк Квінке).

Діагностичні критерії.

1. Переважання уражень шкіри з наявністю запальної основи (еритема), з ущільненням, підвищенням елементів висипки, їх симетричність, залишкова пігментація сірого кольору, тощо.

2. Комбінація папульозно-геморагічного висипу на шкірі з суглобовим і абдомінальним синдромами, типова тріада).

3. Чергування періодів сильного болю при абдомінальному синдромі з безбольовими проміжками (1-3 год) і купуванням болю після призначення гепаринотерапії.

4. Підвищення в сироватці IgA і IgA –містних ЦІК.

5. Гіперфібриногенемія, збільшення СРБ.

6. Протеїнурія, мікро- і макрогематурія в сечі при ураженні нирок.

7. Позитивні результати паракоагуляційних тестів (ЕТ, ПСТ) при розвитку ДВЗ – синдрому.

8. Нормальний вміст тромбоцитів (зниження в рідких випадках при маніфестних формах ДВЗ).

Лабораторні дослідження:

Загальний аналіз крові: наявність анемії, ознак запальних реакцій — підвищення рівня ШОЕ, тромбоцитів, нейтрофілів, еозинофілів.

С-реактивний білок: підвищення рівня свідчить про неспецифічне запалення.

Біохімічне дослідження крові: підвищення вмісту альфа-2 і гамма-глобулінів, фібрину та фібриногену.

Імунологічне дослідження крові: підвищення вмісту імунних комплексів, збільшення концентрації IgA.

Загальний аналіз сечі: підвищення рівня білка, поява еритроцитів.

Інструментальні методи дослідження:

Біопсія шкіри з імуногістологічним дослідженням: наявність навколо судин лейкоцитарних інфільтратів біля відкладень імунних комплексів, що містять IgA.

Електрокардіографія, ехокардіографія проводиться з метою виявлення патології серцево-судинної системи. Можливі порушення ритму, провідності (особливо в початковому періоді), зниження скоротливої функції міокарда, ознаки перикардиту.

УЗД суглобів: синовіт, патологічний випіт у порожнину суглоба.

УЗД органів черевної порожнини: виявляє патологічну рідину, візуальна характеристика стану печінки, підшлункової залози, селезінки та нирок.

Колоноскопія: виявлення точкових крововиливів у слизову оболонку товстого кишечника.

Рентгенографія органів грудної клітки: при патології органів дихання.

СИНДРОМ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові - це синдром, вторинний до численних клінічних станів, суть якого полягає в генералізованій активації процесу згортання крові в поєднанні з активацією або пригніченням фібринолізу.

Етіологія

1. Генералізовані інфекції і септичні стани, у тому числі при абортах, під час пологів, тривалої катетеризації судин.
2. Всі види шоку - травматичний, геморагічний, опіковий, анафілактичний, кардіогенний, септичний та ін.
3. Травматичні хірургічні втручання. Фактори, що ведуть до різкого почастішання ДВЗ: кровотечі, колапс, масивні трансфузії крові.
4. Всі термінальні стани, зупинка серця з реанімаційними заходами.
5. Гострий внутрішньосудинний гемоліз і цитоліз, в тому числі при несумісних трансфузіях і багатьох видах гемолітичних анемії.
6. Акушерська патологія - передчасне відшарування плаценти або ручне, її відділення, передлежання плаценти, емболія навколоплідними водами, внутрішньоутробна загибель плода.
7. Пухлини, особливо гемобластози; лейкози, що протікають з поліглобулією і гіпертромбоцитозом.
8. Деструктивні процеси в нирках, печінці, підшлунковій залозі.
9. Термічні та хімічні опіки.
10. Імунні і імунокомплексні хвороби (ВКВ, геморагічний васкуліт, нефрит та ін.).
11. Алергічні реакції лікарського та іншого генезу.
12. Гемолітико - уремічний синдром.
13. Масивні кровотечі.

14. Масивні гемотрансфузії і реінфузії крові; введення гемопрепаратів, що містять активовані фактори згортання.

15. Отруєння гемокоагуліруючими змійними отрутами.

16. Лікування препаратами, що викликають агрегацію тромбоцитів, підвищують згортання крові і знижують її протизгортаючий і фібринолітичний потенціал, особливо при їх комбінованому застосуванні.

17. Неправильне застосування фібринолітиків і антикоагулянтів у дозах, які викликають виснаження резерву антитромбіну III фібринолітичної системи.

19. Довготривалі гіпоксії (в тому числі із застосуванням ШВЛ).

Патогенез. Роль пускового механізму в порушенні згортання крові при ДВЗ належить ендогенним і екзогенним активаторам зовнішнього і внутрішнього механізмів згортання крові та агрегації тромбоцитів.

Ендогенні активатори механізму згортання крові:

1. Тканевої тромбопластин;
2. Протеолітичні ферменти і продукти розпаду клітинних елементів крові та тканин;
3. Імунні комплекси.

Екзогенні активатори:

1. Бактеріальні інфекції.
2. Грибкові інфекції.
3. Вірусні інфекції.
4. Медикаментозні і інфузійно - трансфузійні засоби лікування.

Класифікація

1. Форми ДВЗ – синдрому:

- Гостра
- Підгостра
- Хронічна

2. Стадії ДВЗ – синдрому:

I стадія - гіперкоагуляції та агрегації тромбоцитів. Характеризується активацією тромбоцитарного та коагуляційного ланок загального гемостазу і початком мікротромбоутворення. Тривалість залежить від гостроти та масштабів патологічного процесу. Клінічно проявляється тим, що кров при венепункції негайно згортається в голці або пробірці. Даний ефект має важливе діагностичне значення. Тривалість стадії коливається від кількох годин до 1-2 діб.

II стадія - наростаюча коагулопатія та тромбоцитопенія. Для неї характерні прогресуюче поширене мікротромбоутворення в результаті зниження антитромботичного потенціалу крові і наростаюча коагулопатія споживання. У цю стадію одні коагуляційні тести виявляють ще гіперкоагуляцію, тоді як інші вже гіпокоагуляцію. У тромбах споживаються плазмові й клітинні компоненти згортання крові. У коагулограммі: подовжується час згортання крові, а також тромбіновий та протромбіновий час. Вміст фібриногену поступово починає зменшуватися і досягає нормального рівня. Продовжує наростати концентрація продуктів деградації фібриногену. Паракоагуляційні тести різко позитивні. Відзначається поступове прогресування тромбоцитопенії. Знижується вміст антитромбіну III, що пов'язано з витрачанням його на інактивацію тромбіну і активованих факторів згортання. Клінічна картина характеризується підвищеною кровоточивістю, крововиливами на шкірі і слизових оболонках.

III стадія - глибока гіпокоагуляція. Клінічно ця стадія характеризується важким генералізованим геморагічним синдромом, профузними рецидивуючими кровотечами, постгеморагічною анемією, що ще більше погіршує стан хворих і прогноз. Згустки крові мають малі розміри, пухкі або взагалі не утворюються. У цій стадії спостерігається значна тромбоцитопенія. Агрегаційна функція різко знижена. Рівень плазмових факторів різко знижений, також як і антикоагулянтів,

компонентів фібринолітичної системи (плазміноген і його активатори). Ці зміни свідчать про виснаження всіх механізмів загального гемостазу.

IV стадія - відновлення. У цей період спостерігається поступова нормалізація показників усіх ланок гемостазу, поліпшення функції уражених органів, стабілізація загального стану хворих.

Клінічна картина. Блокада мікроциркуляції в органах є основною причиною розвитку поліорганної недостатності характерної для ДВЗ-синдрому. Вона визначає тяжкість стану хворих, характер ускладнень і результат хвороби.

Внаслідок тромбування дрібних судин легень розвивається гостра дихальна недостатність. Наростає задишка, ціаноз, при аускультатії вислуховується крепітація, розвиваються ателектази в легеневій тканині.

Значне зниження клубочкової фільтрації як наслідок ішемії та гіпоперфузії клубочків приводить до розвитку гострої ниркової недостатності («критичним» вважають рівень тиску крові в аферентних артеріолах 40-60 мм рт. ст.). В результаті цього з'являються ознаки уремичної інтоксикації, пов'язані з наростанням в крові рівня креатиніну, сечовини і залишкового азоту.

Розвиток печінкової недостатності характеризується виникненням паренхіматозної жовтухи, відбувається підвищення вмісту в крові прямого білірубину. При пошкодженні гепатоцитів знижується синтез альбумінів, що веде до гіпоальбумінемії; зменшується біосинтез ферментів і білків - прокоагулянтів, що ще більше ускладнює перебіг ДВЗ-синдрому. Порушується процес жовчоутворення і жовчовиділення в результаті цього зменшується всмоктування в кишечнику жиророзчинного вітаміну К, а недолік вітаміну К сприяє збільшенню кровоточивості (є кофактором при синтезі антикоагулянтів: протеїн - С, протеїн-S).

Клінічні прояви недостатності надниркових залоз: різкий біль у животі, що супроводжується нудотою і блювотою, частий рідкий стілець, різка м'язова слабкість, похолодання кінцівок, падіння артеріального тиску,

порушення психіки, поява галюцинацій. блювота і рідкий стул викликають втрату рідини та електролітів. Знижується вміст натрію і хлоридів у сироватці крові. Разом з тим концентрація калію в крові підвищується. Підвищуються рівні залишкового азоту і сечовини в крові.

Рідше при ДВЗ - синдром розвиваються ішемія міокарда та порушення мозкового кровообігу.

Поряд з поліорганною недостатністю важливим і небезпечним проявом ДВЗ є геморагічний синдром. У більшості випадків він виникає при гострій формі на II та III стадіях.

Розрізняють локальні кровотечі, обумовлені деструктивними змінами в органах, які в силу порушення гемостазу носять інтенсивний характер. Такий тип кровотеч спостерігається з місць ін'єкцій, післяопераційної рани, гострих виразок шлунка і кишечника, легень, нирок.

Загальна кровоточивість характеризується великими гематомами в підшкірній клітковині, крововиливами в слизові оболонки ротової порожнини, склери, головний мозок, серце, надниркові залози, легені, матку, а також геморагічним плевритом і перикардитом.

Лабораторна діагностика.

Лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому становить труднощі у зв'язку з тим, що результати дослідження залежать від форми ДВЗ-синдрому, його стадії, тяжкості перебігу, часу дослідження і ступеня порушення коагуляційного гемостазу.

У фазу гіперкоагуляції в зв'язку з наявністю тромбінемії визначається зменшення часу зсідання крові, парціального тромбoplastинового часу, часу рекальцифікації плазми, гепаринового часу. Виявляються ознаки гіперкоагуляції в АКТ, дані тромбоеластографії свідчать про хронометричну і структурну гіперкоагуляцію крові, збільшуються адгезія й агрегація тромбоцитів. Спостерігається активація системи фібринолізу, з'являються продукти деградації фібриногену/фібрину, виявляються позитивні протамінсульфатний і етаноловий тести. Зменшується кількість

тромбоцитів і антитромбіну III. У деяких випадках взяття крові для дослідження неможливе - вона згортається в голці.

Фаза гіпокоагуляції. У перехідний період відзначається різнонаправленість загальних коагуляційних тестів у поєднанні з тромбоцитопенією. При гіпофібриногенемії згусток крові (проба Лі-Уайта) може утворюватися швидко або вчасно, однак він невеликий, швидко реагує. Надалі збільшується час зсідання крові, час рекальцифікації плазми, гепариновий час, спостерігається гіпокоагуляція в АКТ. Для ДВЗ-синдрому характерне значне збільшення протромбінового часу. В результаті використання факторів протромбінового комплексу збільшується протромбіновий час плазми. Тромбоцитопенія – це основна ознака ДВЗ-синдрому. Може знижуватися також вміст фібриногену й інших прокоагулянтів (тромбоцитопенія і коагулопатія споживання). Внаслідок виснаження фізіологічних антикоагулянтів і компонентів фібринолітичної системи зменшується вміст у крові антитромбіну III і плазміногену. У мазку крові виявляються морфологічно змінені еритроцити, мікросфероцитоз, шизоцитоз (характерна ознака ДВЗ). У тяжких випадках кров цілком не згортається навіть після додавання тромбіну. Дослідження системи гемостазу.

ОСНОВНІ СИМПТОМИ ТА СИНДРОМИ ПРИ АНЕМІЯХ. ЗАГАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ

Питання для теоретичної підготовки:

1. Визначення та сучасна класифікація анемії.
2. Основні лабораторні критерії анемії.
3. Механізм розвитку нестачі заліза в організмі та виникнення залізодефіцитної анемії. Основні клінічні прояви сидеропенічного та загально-гіпоксичного синдромів при залізодефіцитній анемії. Лабораторні критерії залізодефіцитної анемії.
4. Причини та патогенез В₁₂-фолієводефіцитної анемії. Прояви загально-анемічного синдрому, синдромів ураження органів травлення, фунікулярного мієлозу та ураження периферичної крові при В₁₂-фолієводефіцитній анемії. Основні лабораторні ознаки В₁₂-фолієводефіцитної анемії.
5. Вроджені та набуті гемолітичні анемії: прояви загально-анемічного, жовтяничного синдромів, спленомегалії та ураження внутрішніх органів. Основні лабораторні критерії гемолітичних анемії та особливості порушення обміну білірубіну.
6. Аналіз та інтерпретація загально-клінічного дослідження крові.

Анемія – це клініко-гематологічний синдром, що характеризується зниженням загальної кількості гемоглобіну в циркулюючій крові внаслідок порушення утворення еритроцитів і (або) їх підвищеної витрати. Падіння рівня гемоглобіну в більшості випадків (але не завжди) супроводжується зниженням кількості еритроцитів.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає анемію як рівень гемоглобіну менше 130 г/л і еритроцитів менш ніж $4 \times 10^{12}/\text{л}$ у чоловіків і відповідно менше 120 г/л і $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ у жінок.

Анемія є самостійним або супутнім симптомом багатьох внутрішніх захворювань, інфекційних і онкологічних хвороб, оперативного лікування. Зниження загальної кількості гемоглобіну також спостерігається при деяких фізіологічних станах, наприклад при вагітності, в період посиленого зростання або лактації.

Класифікація анемії

Класифікації анемії за розміром еритроцитів, вмістом гемоглобіну та особливостями росту клітин і їх руйнування вказують на можливу причину. Етіологічна класифікація допомагає в лікуванні анемії.

1. Початкова класифікація за особливостями росту клітин і руйнування:

- дефекти виробництва клітин кісткового мозку – "гіпопроліферація" (індекс виробництва ретикулоцитів < 2);
- дефекти дозрівання еритроцитів – "неефективний еритропоез" (індекс виробництва ретикулоцитів < 2);
- зниження виживаності еритроцитів – "втрата крові/гемоліз" (індекс виробництва ретикулоцитів > 2.5).

2. Класифікація за розміром клітин:

- нормоцитарна (середній об'єм клітин 80–100 фл);
- мікроцитарна (середній об'єм клітин < 80 фл);
- макроцитарна (середній об'єм клітин > 100 фл).

3. Класифікація за вмістом гемоглобіну:

- нормохромна (кольоровий індекс 0,8–1,05),
- гіпохромна (кольоровий індекс < 0,8),
- гіперхромна (кольоровий індекс > 1,05).

4. Класифікація за етіологією і патогенезом:

- залізодефіцитна анемія;
- анемія хронічних захворювань;
- В₁₂- і фолієводефіцитна анемії;
- гемолітичні анемії;
- анемія внаслідок гострої крововтрати;
- апластична анемія.

Клінічні прояви всіх анемії залежать від ступеня анемії, часу, протягом якого вона розвивалася, адаптаційних можливостей організму в залежності від віку, статі, загального стану хворого і наявності інших захворювань. Багато людей з легкою анемією не має ніяких скарг. Часто хворі анемією скаржаться на загальну слабкість, нездужання, головний біль і запаморочення, порушення пам'яті, знижену працездатність. Ці явища виникають внаслідок гіпоксемії й гіпоксії організму, і в першу чергу, головного мозку.

Симптоми тяжкої анемії часто виходять за рамки серцево-судинної системи. Пацієнти іноді відчують запаморочення і головний біль, іноді непритомність, шум у вухах, запаморочення. Багато пацієнтів стають дратівливими й відчують труднощі зі сном або концентрацією уваги. Через те, що потік крові шунтується від шкіри, пацієнти можуть скаржитися на підвищену чутливість до холоду. Подібним чином шлунково-кишкові симптоми, такі, як диспепсія, втрата апетиту або навіть нудота, можуть бути пояснені шунтуванням крові від вісцеральної зони кровообігу. У жінок зазвичай розвивається порушення менструального циклу, аменорея або

підвищена кровоточивість. Чоловіки можуть страждати на імпотенцію або втрату лібідо.

Найчастішою і легко визначальною ознакою анемії є блідість шкірних покривів. Характерне блідо-жовте забарвлення властиве гемолітичній анемії і анемії мегалобластній. Колір шкіри також залежить від її товщини і кількості пігменту, ціанозу, спазму або розширення судин шкіри і глибини їх розміщення, наявності набряків, засмаги. Анемія супроводжується появою задухи й серцебиття. Особливо швидко розвиваються зазначені симптоми при гострій постгеморагічній анемії, а також в осіб похилого віку, коли адаптаційні можливості організму обмежені.

Причиною порушення серцево-судинної діяльності при анемії є компенсаторне напруження системи кровообігу для забезпечення оптимального рівня транспорту кисню в умовах гіпоксемії – збільшується хвилинний обсяг крові і швидкість кровотоку. При об'єктивному дослідженні

з боку системи кровообігу виявляють тахікардію, збільшення розмірів серця, функціональний систолічний шум над верхівкою серця і над аортою в результаті підвищення швидкості кровотоку. Якщо анемія приймає затяжний характер, можливі функціональні порушення з боку різних паренхіматозних органів, які розвиваються внаслідок дистрофічних процесів на ґрунті хронічної гіпоксії. Однак найчастіше зміни з боку різних органів і систем є ознаками основного захворювання, симптомом якого є анемія.

Вирішальне значення в діагностиці анемії має лабораторне і морфологічне дослідження периферичної крові, що включає в себе визначення концентрації гемоглобіну, а також кількості, величини і насиченості гемоглобіном еритроцитів, вмісту ретикулоцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, вивчення лейкограми.

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Залізодефіцитна анемія – це захворювання, яке характеризується зниженням поставок заліза до кісткового мозку і порушенням виробництва еритроцитів, що веде до зниження насиченості гемоглобіном нових клітин, випущених у кровообіг.

Дефіцит заліза виникає, коли його запасів в організмі недостатньо для нормального утворення гемоглобіну, залізовмісних ферментів та інших функціональних сполук заліза, таких, як міоглобін та компоненти системи цитохрому. Дефіцит заліза може бути класифікований відповідно до його тяжкості: нормальні запаси, виснаження запасів заліза (низький феритин сироватки), зниження сироваткового заліза (низька концентрація заліза у сироватці крові, підвищення загальної залізов'язуючої здатності крові), і анемія (зниження гемоглобіну з мікроцитарними, гіпохромними еритроцитами).

Метаболізм заліза. Залізо є найважливішим елементом для багатьох фізіологічних процесів, у тому числі еритропоезу, тканинного дихання і кількох ферментативних реакцій. Середній дорослий організм містить від 3 до 5 г елементарного заліза, розподіленого на два основні компоненти: функціональне залізо та депо заліза. Функціональне залізо існує переважно у вигляді гемоглобіну (1,5–3 г) в циркулюючих еритроцитах, у меншій кількості воно міститься в білках, таких, як міоглобін, і цитохромах (0,4 г), від 3 до 7 мг заліза зв'язано із трансферинем плазми, а залишок його зберігається в формі феритину або гемосидерину. Здатність заліза віддавати або приймати електрони шляхом конвертації між двохвалентним (Fe^{2+}) і трьохвалентним (Fe^{3+}) залізом робить його важливим компонентом порфіринових кілець гемоглобіну і міоглобіну, що дозволяє здійснювати транспорт кисню, а також цитохромів та інших життєво важливих

ферментів. Вільне залізо надзвичайно токсичне через його здатність каталізувати утворення вільних радикалів, які призводять до пошкодження клітин. Таким чином, більшість заліза в організмі, що нестабільно включена до порфіринових кілець, знаходиться у зв'язаному з білками вигляді. Трансферин є основним білком, що пов'язаний з циркулюючим у плазмі залізом, феритин є основним білком, що пов'язаний із збереженням внутрішньоклітинного заліза як у цитоплазмі, так і в мітохондріях. Через потужні механізми збереження і утилізації заліза за допомогою ретикулоендотеліальної системи макрофагів за добу втрачається в середньому лише 1–2 мг заліза переважно завдяки злученню клітин слизових оболонок, а в жінок репродуктивного віку ще й під час менструації. Середній західний раціон харчування містить приблизно 20 мг заліза на день, а ефективність всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці, як правило, достатня для підтримки достатньої кількості заліза, необхідної для потреб гомеостазу. Залізо, яке поступає з їжею, складається з двох типів: залізо гема і негемове залізо. Залізо гема, яке міститься у м'ясі, в два-три рази краще всмоктується у кишечнику, ніж негемове, яке міститься в рослинних продуктах. Кислотність шлунку сприяє перетворенню трьохвалентного заліза (Fe^{3+}) в двухвалентне (Fe^{2+}), яке краще засвоюється. Пацієнти з ахлоргідрією внаслідок похилого віку або резекції шлунка, як правило, поглинають негемове залізо погано. Залізо зберігається у вигляді феритину і гемосидерину (0,3–1,5 г), головним чином, в паренхіматозних клітинах печінки, ретикулоендотеліальних клітинах селезінки і кісткового мозку. Депо заліза містить в собі одну третину всього заліза у здорових людей. Запаси заліза, як правило, нижчі у дітей і жінок дітородного віку. Низькі запаси заліза є ранньою ознакою дефіциту заліза і можуть допомогти відрізнити залізодефіцитну анемію від інших типів анемії.

Етіологія

- Харчові фактори: голод, вегетаріанство, релігійна практика обмежень у харчуванні, незбалансована дієта для схуднення.
- Втрата крові: варикозне розширення вен стравоходу, виразкова хвороба шлунку, гастрит, рак шлунку і товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, геморої, ураження нирок або сечового міхура (гематурія), зараження анкілостомами, інші види кровотечі (кровохаркання, носові кровотечі), часте донорство крові, захворювання крові, у жінок – менструації, кровотечі в постменопаузі, вагітність.
- Порушення всмоктування: целиакія, часткова і повна резекція шлунку, хронічне запалення.
- Підвищені потреби у залізі: швидке зростання (у дитячому та підлітковому віці), вагітність, інтенсивні заняття спортом.
- Порушення транспорту заліза (дефіцит трансферину через мальабсорбцію білка).

Клінічна картина залізодефіцитних станів залежить від ступеня дефіциту заліза і швидкості його розвитку. Патогенетичний симптомокомплекс залізодефіцитних станів включає загальні ознаки анемії (**загально-гіпоксичний синдром**) і тканинного дефіциту заліза – **сидеропенічного синдрому**. Перебіг залізодефіцитної анемії має період прихованого дефіциту заліза і період явної анемії.

Залізодефіцитна анемія має ознаки і симптоми, загальні для всіх анемії: блідість, серцебиття, шум у вухах, головний біль, дратівливість, слабкість, запаморочення, швидка стомлюваність.

Вельми характерний синдром сидеропенічної дисфагії (синдром Пламмера-Вінсона), що проявляється утрудненням при ковтанні сухої і щільної їжі, відчуттям першіння і наявності стороннього тіла в горлі. Дисфагія є результатом атрофічних змін у слизовій оболонці глотки і

стравоходу. Виникають спотворення смаку, сухість ротової порожнини з пощипуванням язика.

У період явної анемії хворі скаржаться на загальну слабкість, легку стомлюваність, неуважність, іноді сонливість, серцебиття, задуха, розвивається м'язова слабкість (для інших видів анемії вона не характерна). Її відносять до проявів тканинної сидеропенії за рахунок зниження в м'язах кількості залізовмісних дихальних ферментів – міоглобіну й цитохромів. Виникає головний біль, особливо у вечірній час, запаморочення. При важкому ступені анемії можлива непритомність. Проявом дефіциту заліза також є лихоманка (температура тіла зазвичай не перевищує 37,5° С). Вона не супроводжується інфекційно-запальними ускладненнями і зникає після лікування залізом. Хворі на залізодефіцитну анемію скаржаться на зниження апетиту. З'являється тяга до кислої, гострої, солоної їжі. У більш важких випадках виникають спотворення смаку й нюху (так звана *ріса chlorotica*). Вони проявляються у вигляді непереборного потягу до поїдання сухих круп, крохмалю, льоду, крейди, зубного порошку, вугілля, глини. Хворим приємно відчувати запах землі, бензину, ацетону, мила. Описані розлади є ознакою тканинної сидеропенії й пов'язані зі зміною в слизових оболонках язика і носа, про що свідчить їх швидке усунення після прийому препаратів заліза ще до ліквідації анемії. Характерні зміни з боку язика і ротової порожнини, шлунку. У хворих відзначаються порушення смакових відчуттів, поколювання, пекучість і відчуття розпирання в язичку, особливо в його кінчику; зниження апетиту, відрижка, відчуття тяжкості в животі після їжі, нудота. Дистрофія міокарда призводить до появи задухи, серцебиття, кардіалгії, набряків.

При *об'єктивному дослідженні* хворих виявляються «малі симптоми» дефіциту заліза: атрофія сосочків язика, сухість шкіри і волосся, ламкість

нігтів, пекучість і свербіж вувльви. Всі ці ознаки порушення трофіки епітеліальних тканин пов'язані з тканинною сидеропенією і гіпоксією.

Симптом "синіх склер", при якому склери мають чіткий блакитний відтінок, був описаний в 1908 р. Ослером як специфічний і чутливий індикатор дефіциту заліза.

Вельми характерні зміни з боку шкіри, нігтів і волосся. Шкірні покриви зазвичай бліді, іноді з зеленуватим відтінком і легко виникаючим рум'янцем щік. З'являються сидеропенічні симптоми – зміни епідермісу, придатків шкіри і епітелію слизових оболонок. Шкіра стає сухою, млявою, лущиться, легко утворюються тріщини. Волосся втрачає природний блиск, потоншується і легко ламається. Спостерігається порідіння волосся і ранне посивіння. Специфічні зміни нігтів. Вони стають тонкими, матовими, твердішають; з'являється смугастість, нігті легко розшаровуються і ламаються. При виражених змінах вони набувають увігнуту, ложкоподібну форму (койлоніхія). Аналогічні атрофічні зміни відзначаються з боку слизових оболонок травного каналу, органів дихання, статевих органів.

При об'єктивному дослідженні визначається розширення меж серцевої тупості вліво, функціональний систолічний шум на верхівці й легеневій артерії, «шум дзиги» на яремній вені, тахікардія і гіпотонія.

При огляді видно атрофічні зміни слизової язика, іноді тріщини, в більш важких випадках виникають почервоніння неправильної форми («географічний» язик). Атрофічний процес охоплює слизову губ і ротової порожнини. З'являються тріщини губ і заїди в кутах рота (хейлоз). Слизова рота суха, спостерігаються зміни з боку зубів: емаль стає тьмяною, на ній з'являються шорсткості і борозенки. Такі зуби легко вражаються карієсом.

Залізодефіцитна анемія протікає в хронічній формі з періодичними загостреннями і ремісіями.

Картина периферичної крові. Ознаки гіпохромної мікроцитарної анемії: концентрація гемоглобіну знижена; кількість еритроцитів спочатку може бути нормальною, при значному дефіциті заліза вона також знижується,

але в меншій мірі, ніж рівень гемоглобіну. Отже, кількість гемоглобіну в еритроциті знижена, на що вказує низький кольоровий показник (0,7–0,5) і падіння середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах. Зменшується розмір еритроцитів (мікроцитоз) й їх насиченість гемоглобіном (гіпохромія).

В мазках крові переважають невеликі гіпохромні еритроцити, анулоцити (еритроцити з відсутністю гемоглобіну в центрі, у вигляді кілець), еритроцити неоднакового розміру і форми (анізоцитоз, пойкилоцитоз). При важкому ступені виявляються окремі еритробласти. Кількість ретикулоцитів не змінюється. Тільки при анемії, що розвилася безпосередньо після кровотечі, вона підвищується, що є важливою ознакою геморагії. Відзначається різко виражена тенденція до лейкопенії. Лейкоцитарна формула мало змінена. Кількість тромбоцитів в межах норми, а при кровотечах дещо підвищена.

Остаточний діагноз залізодефіцитної анемії встановлюється за допомогою тестів, які вимірюють загальні запаси заліза в організмі. Його дефіцит є специфічним для мікроцитарної гіпохромної анемії.

Найбільш надійним є рівень феритину в сироватці. Залізо плазми та загальна залізов'язуюча здібність є показниками доступності заліза, вони залежать від багатьох факторів, крім рівня запасів заліза. Залізо плазми має виражений добовий профіль змін і стає низьким під час гострої фази запальної відповіді, але зростає при хворобі печінки і гемолізі.

Рівень трансферину, може бути знижений внаслідок недоїдання, хвороб печінки, гострої фази запальної відповіді і нефротичного синдрому,

але він підвищується при вагітності або застосуванні оральних контрацептивів. Низька концентрація трансферину у плазмі відображує дефіцит заліза, але в меншій мірі, ніж вимірювання феритину.

У складних випадках може проводитися аспірація кісткового мозку для оцінки запасів заліза.

В₁₂-ФОЛІЄВОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

В₁₂-фолієводефіцитна (мегалобластна) анемія, викликана дефіцитом вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти. Цей стан є самостійним захворюванням (анемія Аддісона-Бірмера), або він супроводжує різні фізіологічні й патологічні процеси. З патогенетичної точки зору цей вид анемії характеризується порушенням синтезу ДНК, РНК і виникненням мегалобластичного еритропоезу.

Метаболізм вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти

Вітамін В₁₂ (кобаламін), існує в синтетичних і біологічно активних формах. Це кобальтвміщуючий вітамін, який не синтезується в організмі людини та повинен бути отриманий за допомогою споживання їжі (в основному м'яса, риби, яєць і молока) або дієтичних добавок. Частково бактеріальний синтез вітаміну В₁₂ відбувається в товстій кишці, але в цій ділянці шлунково-кишкового тракту поглинання кобаламіну немає.

Добова потреба для людини становить від 0,4 до 2,4 мкг і вище у вагітних жінок і матерів, які годують. Загальні запаси вітаміну містяться в печінці і складають від 2 до 5 мг. Таким чином, розвиток дефіциту В₁₂ може сягати кількох років.

Вітамін В₁₂ після зв'язування з внутрішнім фактором Кастла (IF), який синтезується клітинами слизової оболонки шлунку всмоктується в дистальному відділі тонкого кишечника. У крові транспортується після

зв'язування з транскобаламіном. Дефіцит V_{12} зумовлює порушення синтезу пуринових основ, необхідних для побудови ДНК, що проявляється порушенням з боку тканин із високим клітинним оновленням (напр., слизова оболонка ШКТ), а також з боку нервової системи (порушення метаболізму мієліну та атрофія нервових волокон).

Вітамін V_{12} , всмоктується з шлунково-кишкового тракту за допомогою впорядкованої послідовності подій, пов'язаних з різними видами білків: R-білків, внутрішніми факторами і транскобаламінами. R-білки – це група протеїнів з високою афінністю, V_{12} -зв'язуючі глікопротеїни переважно містяться в лейкоцитах і присутні в різних біологічних виділеннях, у тому числі шлунковому соці, крові, слині, слизі, молоці і жовчі. Їх функція на теперішній час остаточно не зрозуміла. Незважаючи на те, що кобаламін може зв'язуватися з R-білками або з внутрішнім фактором, при низькому рН шлунка зв'язування з шлунковими R-білками полегшується. Кобаламін залишається зв'язаним з R-білками у верхній частині тонкої кишки, де потім вивільняється під впливом підшлункових протеаз, таких, як трипсин, а згодом зв'язується з внутрішнім фактором V_{12} -зв'язуючим глікопротеїном, який синтезується і секретується парієтальними клітинами шлунку. Його секреція відбувається паралельно секреції соляної кислоти. Кобаламін зв'язується зі внутрішнім фактором на поверхні ентероциту. Приблизно 4 год потому V_{12} залишає ентероцит, зв'язаний з транскобаламіном.

Інший механізм поглинання V_{12} включає в себе дифузю без допомоги внутрішнього фактора. Цей механізм є біологічно важливим тільки тоді, коли великі кількості поступають всередину і зазвичай забезпечують тільки абсорбцію невеликої кількості вітаміну. Даний механізм вивчається як потенційний спосіб надання пероральної терапії вітаміном V_{12} для людей з низьким рівнем внутрішнього фактора (злаякісна анемія Адісона–Бірмера).

Щоденні потреби у вітаміні B₁₂ низькі, і надлишки, які потрапляють з їжею, зберігається в печінці. Вітамін B₁₂ надовго залишається в організмі завдяки гепато-ентеральної циркуляції. Екскреція B₁₂ з жовчу значно вища, ніж з сечею або калом.

Фолати знаходяться у рослинах та продуктах тварин. Отже, овочі (шпинат, броколі, салат), фрукти (банани, дині) і тваринний білок (печінка, нирки), є багатими джерелами цих речовин. Потреби у фолатах залежать від клітинного метаболізму. Загалом мінімальна щоденна потреба становить від 65 до 400 мкг на день. Середній вміст фолатів в організмі становить від 5 до 10 мг, причому половина всіх запасів знаходиться в печінці. Виникнення дефіциту фолатів призводить до анемії зазвичай протягом 6 міс.

Активне поглинання фолатів, які надходять з їжею, відбувається в основному в проксимальній частині тонкої кишки. Та кількість фолієвої кислоти, що перевищує щоденні потреби, виділяється майже повністю нирками у вигляді метаболітів.

Етіологія

Причини дефіциту вітаміну B₁₂:

- харчовий дефіцит (вегетаріанці);
- шлункові фактори (знижена рН шлунку у літніх пацієнтів або після резекції шлунка);
- злаякісна анемія (аутоімунне захворювання, при якому слизова оболонка шлунка є атрофічною, з втратою парієтальних клітин, що викликає дефіцит внутрішнього фактора);
- фактори тонкого кишечника (недостатність ферментів підшлункової залози, дисбактеріоз, глистні інвазії, хвороба Крона).

Причини дефіциту фолієвої кислоти:

- недостатнє споживання овочів;

- мальабсорбція (целиакія, хвороба Крона);
- збільшення потреби (гемоліз, вагітності);
- препарати (метотрексат, протизаплідні та протисудомні препарати).

Патогенез

Спільною рисою всіх мегалобластних анемії є дефект у синтезі ДНК, який впливає на клітини в кістковому мозку, які швидко діляться. Всі умови, які призводять до мегалобластних змін, мають спільне підґрунтя: дисбаланс у швидкості синтезу або наявності чотирьох безпосередніх попередників ДНК: пуринів, тиміну, цитозину, піримідинів.

Клінічна картина включає:

- анемічний синдром: загальна слабкість, задишка при фізичному навантаженні, блідість шкіри з характерним цитриновим відтінком, іктеричність склер, збільшення розмірів селезінки;
- ураження органів травного тракту;
- неврологічний синдром.

Симптоми тканинного гемосидерозу – сидероахрестичний синдром, який розвивається внаслідок накопичення невикористаного для потреб еритропоезу заліза в тканинах. Клініка мегалобластної анемії зазвичай носить індивідуальний характер, так як ступінь вираженості і послідовність появи основних трьох синдромів (порушення травлення, розлади з боку нервової системи, виникнення мегалобластичного еритропоезу) різна в окремих хворих. Крім того, різноманітність клінічної симптоматики може бути зумовлена приєднанням ознак основного захворювання, ускладненого дефіцитом вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти, а також інших супутніх захворювань, вельми частих у цих хворих. *Сидероахрестичний синдром* звично розвивається поволі, причому доклінічний період може бути тривалим і безсимптомним. Найчастіше перші скарги хворих відносяться до

травної системи. Нерідко вони передують розвитку анемії. Хворі скаржаться на зниження апетиту, відразу до деяких харчових продуктів (м'яса, хліба). У деяких хворих задовго до розвитку анемії з'являються відчуття пекучості і болі в язичку. Аналогічне відчуття іноді проявляється і з боку слизових оболонок ясен, губ, прямої кишки. У багатьох хворих після прийому їжі виникають тупий біль в надчеревній ділянці, відчуття повноти, відрижка. Випорожнення у хворих нерегулярні, кілька разів на день, напіврідкі. Іноді виникає закріп. При обстеженні у більшості хворих виявляються запально-атрофічні зміни слизової оболонки язика і ротової порожнини. Внаслідок атрофії сосочків язик має лакований вигляд. У більш важких випадках одночасно вся поверхня і край язика покриті ділянками запалення яскраво-червоного кольору (глосит Хунтера). Описані також виразки язика. Аналогічні, але менш виражені явища атрофічних і запальних змін спостерігаються на слизовій оболонці ротової порожнини, горла і глотки. Нерідко спостерігається збільшення печінки.

Розлади з боку нервової системи зазвичай з'являються в період розпалу захворювання, але можуть передувати розвитку повної клінічної картини анемії і навіть виникати незалежно від неї. У деяких випадках неврологічний синдром превалює над іншими і відповідні скарги змушують хворого звернутися до невролога. Фунікулярний мієлоз бокових або задніх стовпів спинного мозку (наслідок демієлінізації) – порушення чутливості, парестезії, затrudнення при ходьбі, спастичний спіральний параліч (бокові стовпи), псевдотабез (задні стовпи), може бути втрата пам'яті, депресія. Хворих зазвичай турбує порушення чутливості типу парестезій (відчуття оніміння, повзання мурашок, відсутність чутливості в дистальних відділах нижніх і в меншій мірі верхніх кінцівок). Іноді виникають труднощі при ходьбі, відчуття холоду в стопах і долонях, біль в кінцівках і по ходу нервів. У ряді випадків у хворих розвивається картина псевдотабеса: втрата

просторової, глибокої і вібраційної чутливості, сенсорна атаксія і труднощі при ходьбі, порушення функції тазових органів типу нетримання, зниження сухожильних рефлексів до повної арефлексії. Може виникнути картина спастичного спінального паралічу. Спостерігаються розлади психіки: порушення пам'яті, марення, галюцинації, психоз з депресивним або маніакальним станами.

Анемія у хворих призводить до гіпоксії органів і тканин з появою загальних скарг і порушень з боку органів дихання і кровообігу. Шкірні покриви зазвичай бліді з лимонно-жовтим відтінком, виражена субіктеричність склер. Хворі мегалобластною анемією добре вгодовані, відзначається набряклість обличчя, ніг; такі пацієнти краще переносять анемізацію, ніж особи, які страждають іншими видами анемій. Це виражається в активній поведінці, відсутності задухи, серцебиття навіть при значному зниженні показників червоної крові, що пов'язано з високою функціональною активністю макроцитів і мегалоцитів. Часто збільшена селезінка. Однак при швидкій анемізації у цих хворих може розвинутися перніціозна кома, іноді при відносно високих показниках червоної крові. У випадках вираженої анемії температура підвищується до 38–40°C.

Лабораторні дослідження:

Загальний аналіз крові: макроцитоз (MCV зазвичай >100 фл) і нормохромність (MCH 27–31 пг/л) еритроцитів, випереджують появу анемії, кольоровий показник завжди перевищує одиницю, досягаючи іноді 1,4–1,6, значний анізоцитоз і пойкилоцитоз, часто присутні мегалоцити (великі овальні кров'яні тільця), базофільна зернистість еритроцитів, а також еритроцити, що містять кільця Кебота й тільця Жоллі. Кількість ретикулоцитів знижена, лейкопенія з нейтропенією, численні гранулоцити з

гіперсегментованим ядром, помірна тромбоцитопенія, іноді наявні великі тромбоцити.

Біохімічні та імунологічні дослідження: зниження рівня вітаміну В₁₂ у плазмі (великий відсоток хибно позитивних і негативних результатів), підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці або плазмі і/або метилмалонової кислоти в сироватці (>400 нмоль/л), ознаки помірного гемолізу (підвищена активність ЛДГ у сироватці крові, незначне збільшення рівня непрямого білірубіну), підвищений рівень сироваткового заліза, при хворобі Аддісона-Бірмера — наявні автоантитіла до парієтальних клітин шлунка і до Іґ.

Інструментальні дослідження:

Фібрософагоастроуденоскопія: ознаки атрофічного гастриту (при хворобі Аддісона-Бірмера).

Аспіраційна біопсія та трепанобіопсія кісткового мозку: кістковий мозок багатоклітинний з аномальним мегалобластним еритропоезом та інтрамедулярним гемолізом; численні гігантські метамієлоцити і гігантські паличкоядерні гранулоцити; гіперсегментація гранулоцитів; великі мегакаріоцити з гіперчасточковим ядром.

ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

Гемолітичні анемії – це група спадкових і набутих патологічних станів, що супроводжуються укороченням тривалості життя еритроцитів. Підвищення гемолізу еритроцитів зазвичай супроводжує збільшення білірубіну (за рахунок непрямого білірубіну) в сироватці крові і посилене виділення продуктів катаболізму гемоглобіну (жовчних пігментів) з сечею й калом. Анемія розвивається лише в тому випадку, якщо

компенсаторні можливості еритропоеза відстають від швидкості руйнування еритроцитів.

Клінічно розрізняють **синдром внутрішньоклітинного гемолізу**, що відбувається в клітинах фагоцитарної системи, і **синдром внутрішньосудинного гемолізу**, який виникає в судинному руслі за участю комплементу. Обидва цих типу гемолізу відрізняються за клінічними проявами, перебігом і вимагають різної терапевтичної тактики.

Етіологія

Гемолітичні анемії можуть бути класифіковані як спадкові або набуті порушення. Спадкові гемолітичні анемії включають порушення синтезу гемоглобіну, дефекти мембрани еритроцитів і недоліки ферментів еритроцитів. Набуті гемолітичні анемії викликані зовнішніми факторами і не містять в собі генетичний компонент. Придбані гемолітичні анемії можуть бути опосередковані імунною системою, механічним впливом на еритроцити або визиватися деякими інфекціями.

Класифікація розповсюджених гемолітичних анемій

I. Спадкові:

1. Дефект синтезу глобіну:
 - серповидно-клітинна анемія;
 - таласемія.
2. Дефект мембрани еритроцитів:
 - спадковий сфероцитоз;
 - спадковий овалоцитоз.
3. Дефект ферментів еритроцитів:
 - дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази;
 - дефіцит піруваткінази.

II. Набуті:

1. Імуноопосередковані:

- автоімунна гемолітична анемія;
- медикаментозна імунна гемолітична анемія.

2. Неімунна гемолітична анемія:

- пароксизмальна нічна гемоглобінурія;
- фізична травма;
- інфекція (малярія);
- екзогенні речовини.

Патогенез

Середня тривалість життя еритроцитів – 120 днів, але при гемолітичних кризах вона може бути знижена до 5–20 днів. Еритроцити гемолізуються або в системі кровообігу (внутрішньосудинний гемоліз), або в клітинах ретикулоендотеліальної системи (позасудинний гемоліз). Внутрішньосудинний гемоліз може бути викликаний травматизацією еритроцитів, фіксацією комплексу на еритроцитах (опосередкований імунною системою), або впливом екзогенних речовин. У нормальних умовах більшість еритроцитів катаболізується екстравакулярно в ретикулоендотеліальних клітинах печінки і селезінки.

Після лізису еритроцитів гемоглобін надходить у кров, де він зв'язується з білком плазми гаптоглобіном. Вільні молекули гема зв'язуються з білком плазми гемопексином. Гемоглобін-гаптоглобіновий комплекс швидко виводиться з обігу через ретикулоендотеліальну систему, а гем метаболізується у некон'югований (непрямий) білірубін. У печінці він зв'язується з глюкуроною кислотою, утворюючи кон'югований (прямий) білірубін, який проходить через жовчні протоки в кишечник. Фекальні

бактерії перетворюють кон'югований білірубін в уробіліноген, який, у подальшому виділяється з калом. Залізо, яке залишається в результаті метаболізу гема, зберігається у вигляді феритину або гемосидерину.

Під час гемолізу, коли здатність гаптоглобіну до зв'язування перевищується, збільшується рівень незв'язаного гемоглобіну, що в результаті веде до гемоглобінемії. У цьому випадку вільний гемоглобін фільтрується через клубочки нирок і зазвичай поглинаються у проксимальних каналцях. При важкому внутрішньосудинному гемолізі потужність реабсорбції може бути перевищеною, в результаті чого виникає гемоглобінурія. Коли можливості печінки до кон'югації білірубіну перевищуються внаслідок помірного або тяжкого гемолізу, рівень некон'югованого (непрямого) білірубіну в сироватці крові збільшується.

Гемолітичні анемії з переважно внутрішньоклітинним типом гемолізу. Підвищений внутрішньоклітинний розпад еритроцитів в типових випадках призводить до розвитку характерної тріади клінічних ознак – анемії, жовтяниці й спленомегалії. *Клінічна картина* характеризується загальною слабкістю, стомлюваністю, задихою, зниженням працездатності (анемічний синдром). При значній мірі анемії, особливо у осіб похилого віку, часто виникають ознаки порушення функції серцево-судинної і нервової систем. Наступним симптомом гемолітичної анемії є жовтяниця зі збільшенням вмісту непрямого білірубіну в сироватці крові внаслідок підвищеного утворення жовчних пігментів з гемоглобіну, що звільняється при гіпергемолізі еритроцитів. При поєднанні жовтяниці і анемії шкірні покриви набувають лимонно-жовтого забарвлення. Підвищене виділення білірубіну з жовчю (плейохромія) часто викликає утворення каменів жовчного міхура і жовчних протоків. Жовчекам'яна хвороба з приступами

печінкової кольки і розвитком механічної жовтяниці – досить часте ускладнення гемолітичної анемії. Підвищене виділення білірубіну з сечею призводить до появи темної «пивної» сечі. Ступінь уробіліногенурії залежить не тільки від величини гемолізу, але і від функції печінки. Тому уробілінурія виникає при гострому гемолізі, а при хронічному – зміст уробіліногену сечі може і не збільшуватися. Зростає також виділення стеркобіліногена, кал набуває темно-коричневого забарвлення. Спленомегалія – ще один з важливих симптомів гемолітичної анемії, зумовлений гіперплазією системи фагоцитуючих клітин. Зазвичай вона не досягає значного ступеня – селезінка пальпується або біля краю реберної дуги, або виступає на 1–3 см. За клінічним перебігом виділяють 3 форми синдрому внутрішньоклітинного гемолізу: латентну, хронічну, підгостру (гемолітичний криз).

Гемолітичні анемії з переважно внутрішньосудинним типом гемолізу. *Клінічна картина* цієї форми анемії залежить від інтенсивності гемолізу, причини, що викликала розпад еритроцитів, і ступеня анемії. Характерним проявом синдрому внутрішньосудинного гемолізу вважається гемолітичний криз, основними симптомами якого є загальна слабкість, яка швидко посилюється, різке підвищення температури, поява задухи, сильний головний біль, біль в попереку і животі, нудота, блювота (блювотні маси містять велику кількість жовчі), іноді буває пронос (кал рідкий, темного кольору). Стан хворих важкий, іноді коматозний. Забарвлення шкіри лимонно-жовтого або оливково-жовтого кольору, видимі слизові оболонки бліді. У деяких випадках спостерігається збільшення селезінки, рідше – збільшення печінки. Специфічною ознакою кризу є виділення сечі чорного або темно-бурого кольору (гемоглобінурія). У ряді випадків виникають

оліго- і анурія, до розвитку гострої ниркової недостатності. Іноді спостерігають геморагічний синдром – на шкірі з'являються дрібнокрапкові петехії і невеликі синці, кровоточивість із слизових оболонок. Порушення коагуляційного гомеостазу є наслідком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Лабораторні дослідження:

Загальний аналіз крові: спостерігається різного ступеня вираженості нормохромна анемія. Паралельне зниження концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів залежить від інтенсивності гемолізу і регенераційної здатності кісткового мозку. Анемія при хронічному гемолізі носить помірний характер, але під час гемолітичного кризу досягає критичних величин (20–30 г/л гемоглобіну). Дуже важливо морфологічне вивчення еритроцитів в мазках периферичної крові. При цьому виявляють мікросфероцитоз, характерний для спадкової мікросфероцитарної анемії і аутоімунної гемолітичної анемії, а також овалоцитоз, дрепаноцитоз, мішеневидні і серповидні еритроцити, характерні для спадкових форм гемолітичної анемії. При гемолізі відзначається ретикулоцитоз, який відображає ступінь посиленого компенсаторного кровотворення в кістковому мозку.

Кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула зазвичай не змінені, крім випадків гострого гемолітичного кризу, коли спостерігається лейкоцитоз з нейтрофіліозом і зміщенням лейкоцитарної формули вліво. Також при панцитопенії імунного характеру аутоімунної гемолітичної анемії поєднується з агранулоцитозом і тромбоцитопенією. Кількість тромбоцитів при внутрішньоклітинному гемолізі не змінюється. При

гемолізі з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові визначається тромбоцитопенія.

Осмотична резистентність еритроцитів (в нормі максимальна 0,32 % NaCl, мінімальна – 0,46 %) знижена в тих випадках гемолітичної анемії, коли спостерігається мікросфероцитоз.

Біохімічний аналіз крові: збільшення непрямого (некон'югованого) білірубину та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці.

АНАЛІЗ ТА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ЗАГАЛЬНО-КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВІ

Для проведення клінічного аналізу використовується капілярна кров (з пальця) або венозна кров. Підготовка:

1. Аналіз проводиться вранці натщесерце (не вживати їжу впродовж 8 годин, можна пити тільки негазовану воду).
2. За добу до обстеження не рекомендовані фізичні навантаження та вживання алкоголю.
3. Не палити протягом 2-х годин перед забором крові.

Характеристики клітин крові

Еритроцити (червоні кров'яні клітини (Red Blood Cells, RBC)) – без'ядерні, двоопуклі дисковидні клітини, наповнені гемоглобіном – основним білком, який зв'язує кисень. Еритроцити транспортують дихальні гази: кисень і вуглекислий газ. Зрілі еритроцити циркулюють близько 120 днів. В нормі у чоловіків – $4,5-5,5 \times 10^{12}/л$; у жінок – $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$ еритроцитів.

Клінічний аналіз крові включає в себе гемоглобін, гематокрит і індекси еритроцитів.

Гемоглобін – один з найважливіших компонентів еритроцитів, який забарвлює кров у червоний колір, основною функцією якого є транспортування кисню до всіх тканин та органів. Норма гемоглобіну для чоловіків – 130-160 г/л, для жінок – 120-140 г/л.

Гематокрит – співвідношення об'єму еритроцитів до рідинної частини крові. Норма гематокриту для чоловіків – 40–54 % (0,41–0,54), для жінок - 37–47 % (0,37-0,47).

Індекси еритроцитів.

- Середній об'єм еритроцита (Mean Cell Volume – MCV) - кількісний показник об'єму еритроцитів. У залежності від значень MCV відбувається диференціація анемії на мікроцитарні, нормоцитарні і макроцитарні. Даний показник допомагає у визначенні причин розвитку анемії, визначається в фемтолітрах (фл). Зниження MCV менше 80 фл розцінюється як мікроцитоз, збільшення понад 95 фл - як макроцитоз.

Середній об'єм еритроцита=(гематокрит × 10)/(еритроцити × 10¹²/л),
нормальне значення: 80-95 фл.

- Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (Mean Cell Hemoglobin – MCH) - за клінічним значенням аналогічний кольоровому показнику. На підставі значень MCH розрізняють нормохромні, гіперхромні і гіпохромних анемії, визначається в пікограмах (пг), нормальне значення: 27–31 пг.

Середній вміст гемоглобіну в еритроциті = гемоглобін (г/л) / (еритроцити $\times 10^{12}$ /л)

- Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (Mean Cell Hemoglobin Concentration - МСНС) - цей показник характеризує ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном і не залежить від об'єму еритроцитів, що дозволяє використовувати даний показник для контролю за проведенням лікування (відображає рівень гемоглобіноутворення), визначається у грамах на літр (г/л), нормальне значення: 300–380 г/л.

Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті = (гемоглобін $\times 10$) / гематокрит

Кольоровий індекс = гемоглобін (г/л) / еритроцити $\times 10^{12}$,
нормальне значення: 0,8–1,05.

Ретикулоцити – це клітини-попередники еритроцитів. Вони можуть бути ідентифіковані фарбуванням барвником, який специфічний до рибосомальної РНК. Кількість ретикулоцитів становить від 1 до 2% і відображає щоденну заміну 0,8–1,0% загальної кількості циркулюючих еритроцитів. Коригований підрахунок ретикулоцитів забезпечує надійну оцінку ефективного виробництва червоних кров'яних клітин. При анемії відсоток ретикулоцитів може бути збільшений при незмінній абсолютній кількості. Для корекції цього ефекту наявний відсоток ретикулоцитів множиться на відношення гемоглобіну або гематокриту пацієнта до розрахункового (очікуваного) гемоглобіну/ гематокриту для пацієнта відповідного віку і статі.

Індекс виробництва ретикулоцитів (RPI) = ретикулоцити \times гематокрит / гематокрит у нормі (45%), нормальне значення: 2–2,5.

Високий індекс виробництва ретикулоцитів характерний для гемолізу або гострої крововтрати, низький – для залізодефіцитної, фолієво- або В₁₂-дефіцитної анемії, зниження стимуляції кісткового мозку через хронічні захворювання, токсичні ефекти лікарських препаратів.

Як доповнення до показників еритроцитів мазок крові також показує відхилення в розмірах клітин (анізоцитоз) і форми (пойкілоцитоз). Анізоцитоз – це лабораторний термін, що позначає значну або помірну зміну метричних параметрів кров'яних клітин, яка є відображенням розвитку патологічних станів або спостерігається як фізіологічний компенсаторний механізм. Пойкілоцитоз – це зміна форми еритроцитів різного ступеня вираженості порівняно з дисковидною, що в нормі є найважливішою ознакою їх патологічної зміни. На відміну від анізоцитозу пойкілоцитоз розвивається при виражених анеміях і є більш несприятливою ознакою. До них належать мікросфероцити — специфічні клітини спадкового мікросфероцитозу — хвороби Мінковського-Шоффара; серпоподібні клітини, характерні для серпоподібно-клітинної анемії. Інші зміни форми еритроцитів: мішенеподібні клітини, акантоцити, стоматоцити, еліптоцити, дакріоцити тощо — можуть з'являтися при різних патологічних станах.

Лейкоцити (білі кров'яні клітини, WBC) включають гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли і базофіли) і агранулоцити (моноцити і лімфоцити). Норма лейкоцитів– $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$. Відсоткове співвідношення основних видів лейкоцитів називається лейкоцитарною формулою, або лейкограмою. Загальне число лейкоцитів і їх відсоткове співвідношення у людини можуть змінюватися в нормі в залежності від вживаної їжі,

фізичного та розумового напруження, статі та віку і при різних захворюваннях.

Нейтрофіли є найбільш поширеними білими кров'яними клітинами в крові дорослих. Їх основна функція полягає у здатності розпізнавати, поглинати і знищувати чужорідні частинки і мікроорганізми. Велике депо зберігання зрілих нейтрофілів існує в кістковому мозку. Фізичні вправи або підвищення катехоламінів здатні збільшити кількість клітин, що циркулюють в крові. Нейтрофіли проводять 6–10 год в кров'яному руслі, перш ніж зникнути, головним чином, руйнуючись селезінкою. Крім того, вони поступають в тканини де приймають участь в запальному процесі, або зазнають апоптозу (запрограмованої загибелі клітин) і фагоцитозу макрофагами. Норма паличкоядерних нейтрофілів – 1-6%, сегментноядерних нейтрофілів – 47-72%.

Еозинофіли представляють 1–6 % циркулюючих білих клітин. Вони зберігаються в кров'яному руслі протягом 8–12 год і можуть знаходитися в тканинах протягом додаткових 8–12 днів при відсутності стимуляції. Еозинофіли мають фагоцитарну функцію, і їх гранули містять пероксидазу, здатну генерувати активні форми кисню і білки, що беруть участь у внутрішньоклітинному знищенні найпростіших і гельмінтів. Вони також беруть участь в алергічних реакціях.

Базофіли зустрічаються рідше, ніж еозинофіли, і складають менше 1 % циркулюючих білих клітин. Тривалість їх життя становить близько 3–10 днів. Ці клітини беруть участь у реакції гіперчутливості. Тучні клітини нагадують базофіли, але тільки в тканинах.

Моноцити є найбільшими з білих клітин, які циркулюють протягом декількох годин, а потім мігрують у тканини, де вони стають макрофагами,

клітинами Купфера або антигенпрезентуючими дендритними клітинами. Останні здатні фагоцитувати залишки клітин після апоптозу і мікроорганізми. Норма моноцитів – 2-9%.

Лімфоцити виникають із плюрипотентних гемопоетичних стовбурих клітин у кістковому мозку. Існують два основні типи: Т-клітини (які опосередковують клітинний імунітет) і В-клітини (які опосередковують гуморальний імунітет). Лімфоїдні клітини, які мігрують у тимус, перетворюються на Т-клітини, тоді як В-клітини формуються в кістковому мозку. Більшість лімфоцитів (приблизно 80%) в кров'яному руслі – це Т-клітини. Субпопуляції лімфоцитів можуть бути визначені за конкретними функціями, а тривалість їх життя може варіювати від декількох днів до декількох років. Норма лімфоцитів – 18-40%.

Тромбоцити (PLT) утворюються в кістковому мозку з мегакаріоцитів. До 3 000 тромбоцитів відшаровуються у вигляді фрагментів від кожного з мегакаріоцитів у кровообіг через синусоїди кісткового мозку. Формування і дозрівання мегакаріоцитів стимулюються тромбопоетином, який виробляється в печінці. Тромбоцити циркулюють протягом 8–10 днів, перш ніж вони будуть знищені в ретикулоендотеліальній системі. Близько 30% периферичних тромбоцитів, як правило, знаходяться у селезінці і не циркулюють. Основною функцією тромбоцитів є участь у формуванні згустку крові. Норма тромбоцитів – $180-320 \times 10^9/\text{л}$.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) - показник швидкості розділення крові в пробірці на 2 шари: плазма і еритроцити. Величина ШОЕ залежить від білкового складу плазми і в'язкості крові. Норма ШОЕ для чоловіків – 1-10 мм/год, для жінок – 2-15 мм/год. Прискорення осідання еритроцитів при гострих станах пов'язано зі зменшенням електричного

заряду клітин у зв'язку з адсорбцією на їх поверхні гострофазових білків, а при хронічній інфекції -. за рахунок збільшення рівнів фібриногену і імуноглобулінів. При зменшенні в'язкості крові (зниження вмісту альбуміну в плазмі, значне зменшення кількості еритроцитів) ШОЕ збільшується, а при підвищенні в'язкості крові (поліцитемія) - зменшується.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diagnosis and Treatment (Hematology Basic Principles and Practice) / Ed. by Ronald Hoffman, Edward J. Benz. – 6 th ed. – Churchill Livingstone, 2013. – 311 p.
2. Marshal Lichtman. Williams Manual of Hematology / Marshal Lichtman. – 8 th ed. – McGraw-Hill Education, 2011. – 756 p.
3. John P. Greer. Wintrobe's Clinical Hematology. / Ed. by John P. Greer, Daniel A. Arber, Bertil Glader. – 13th ed. – LWW, 2013. – 2312 p. 4. Hematology in clinical practice / [Robert Hillman et al.]. – 5 th ed. – McGraw-Hill Education, 2010. – 512 p.
4. Hoffman M., Monroe D.M. (2001) A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.*, 85(6): 958–965. doi: 10.1055/s-0037-1615947.
5. Семеняка В.І. Фізіологія системи гемостазу //Український медичний часопис.- №1-I/II, 2021. doi: 10.32471/umj.1680-3051.141.197044.

ЗМІСТ

Вступ	4
План самостійної роботи	6
Геморагічні синдроми та патологія системи згортання крові	7
Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові	34
Основні симптоми та синдроми при анеміях.	40
Загальний клінічний аналіз крові	62
Література	69
Зміст	70