

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра патофізіології з курсом нормальної фізіології

Г. В. Василенко, Т. В. Кучер, А. В. Абрамов

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ГЕМОГРАМ
ПРИ ПОРУШЕННЯХ ГЕМОПОЕЗУ**

Навчальний посібник
для студентів медичних факультетів
спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія»

Запоріжжя
2023

УДК 616.15-092(075.8)

В 19

Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ

(протокол № від « » 2023 р.)

та рекомендовано для використання у освітньому процесі

Автори:

Г. В. Василенко – кандидат медичних наук, доцент кафедри патофізіології з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ;

Т. В. Кучер – кандидат біологічних наук, асистент кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ.

А. В. Абрамов – доктор медичних наук, професор кафедри патофізіології з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ;

Рецензенти:

І. Ф. Бєленічев - зав. кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, доктор біологічних наук, професор;

С. Тертишний - зав. кафедри патологічної анатомії і судової медицини, доктор медичних наук, професор.

В19

Василенко Г. В.

Патофізіологічний аналіз гемограм при порушеннях гемопоезу : навчальний посібник для студентів медичних факультетів спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія / Г. В. Василенко, Т. В. Кучер, А. В. Абрамов. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. - 94 с.

Посібник складено відповідно до програми «Патофізіологія» для студентів, які навчаються за спеціальністю 222 «Медицина» і 228 «Педіатрія». Його зміст відповідає тематичному плану практичних занять, який міститься у робочій програмі з дисципліни. В посібнику викладені теоретичні основи алгоритму патофізіологічного аналізу гемограм при типових формах патології системи крові. для формування у студентів навичок етіопатогенетичної оцінки показників крові в гемограмах, в конспективному викладі, в обсязі, необхідному для розуміння навчального матеріалу з патофізіології. Рекомендовано для студентів, які навчаються в медичних університетах за медичними спеціальностями, а також учнів медичних коледжів, біологічних факультетів університетів.

УДК 616.15-092(075.8)

© Василенко Г.В., Кучер Т.В., Абрамов А.В., 2023

©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2023

ЗМІСТ

1.	Вступ.....	4
2.	Оцінка типових порушень системи еритропоезу.....	5
3.	Оцінка типових порушень системи лейкопоезу.....	30
4.	Оцінка типових порушень системи тромбоцитопоезу та системи гемостазу.....	50
5.	Алгоритм патофізіологічного аналізу гемограм при типових порушеннях гемопоезу.....	70
6.	Загальні принципи етіопатогенетичної фармакокорекції порушень гемопоезу.....	80
7.	Навчальні гемограми.....	86
8.	Рекомендована література.....	93

ВСТУП

Важливим завданням патологічної фізіології є формування у студентів навичок аналізу даних експериментальних та клінічних досліджень у плані встановлення основних причин виникнення та головних ланок патогенезу типових форм патології з метою їхньої патогенетичної корекції. Це досягається при аналізі клінічних ситуацій на основі аналізу даних обстеження хворого, відомих закономірностей розвитку патологічного процесу та інтелектуального моделювання. Важливими складовими більшості форм патології є порушення в системі крові, в ході аналізу та оцінки якої, поряд з відпрацюванням відповідних практичних навичок, закладається вміння логічного осмислення зв'язку певних проявів порушення життєдіяльності організму при різних захворюваннях із змінами у периферичній крові.

У цьому саме патофізіологічний аналіз гемограм сприяє розвитку у студентів основ лікарського мислення, оволодінню ними елементами лабораторної діагностики.

Враховуюче вищевикладене, метою даного навчального посібника є:

- формування навичок аналізу гемограм за умов різної патології систем організму;
- оволодіння основними патофізіологічними критеріями, необхідними для оцінки порушень у системі крові;
- формування методологічної основи клінічного мислення та раціональної патогенетичної фармакотерапії при типових порушеннях системи крові.

ОЦІНКА ТИПОВИХ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ЕРИТРОПОЕЗУ.

До найпоширеніших типових порушень системи еритропоезу належать анемії та еритроцитози. Вони відомі, головним чином, як прояви широкого спектру різних захворювань (гемобластозів, злоякісних неоплазм інших локалізацій, аутоімунних, інфекційних захворювань та ін.) та значно рідше як самостійні форми патології (спадкові гемоглобіно- та еритропатії, анемія Аддісона-Бірмера, спадкова апластична анемія та ін.). Встановлено та загально визнані діагностичні гематологічні критерії анемії (і еритроцитозів) будь-якого генезу, що дозволяє їх диференціювати і відповідно класифікувати.

Гематологічні та основні клініко-біохімічні критерії оцінки анемії

Нині більшість показників виконують на автоматичних гематологічних аналізаторах, які можуть одночасно визначати від 5 до 24 параметрів. З них основними для оцінки показників еритроцитопоезу є концентрація гемоглобіну, гематокрит, кількість еритроцитів, середній об'єм еритроциту, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, напівширина розподілу еритроцитів.

WBC (white blood cells - білі кров'яні тільця) - абсолютний вміст лейкоцитів (норма 4-9 кл/л) - формених елементів крові - відповідальних за розпізнавання та знешкодження чужорідних компонентів, імунний захист організму від вірусів і бактерій, усунення клітин власного організму, що відмирають.

RBC (red blood cells - червоні кров'яні тільця) - абсолютний вміст еритроцитів (норма 4,3-5,5 кл/л) - формених елементів крові, що містять гемоглобін, що транспортують кисень і вуглекислий газ.

HGB (Hb, hemoglobin) - концентрація гемоглобіну в цілісній крові (норма 120-140 г/л). Вимірюється в молях чи грамах на літр чи децилітр.

HCT (hematocrit) – гематокрит (норма 0,39-0,49), частина (% = л/л) від загального об'єму крові, що припадає на формені елементи крові. Кров на 40-45% складається з формених елементів (еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів) та на 60-55% із плазми.

Гематокрит – це співвідношення обсягу формених елементів до плазми

крові. Вважається, що гематокрит відбиває співвідношення обсягу еритроцитів до обсягу плазми крові, оскільки переважно еритроцити становлять обсяг формених елементів крові. Гематокрит залежить від кількості RBC та значення MCV і відповідає добутку RBC x MCV.

PLT (platelets – кров'яні пластинки) – абсолютний вміст тромбоцитів (норма 150-400 кл/л) – формених елементів крові – що беруть участь у гемостазі.

Еритроцитарні індекси (MCV, MCH, MCHC):

MCV – середній обсяг еритроциту в кубічних мікрометрах (мкм) або фемтолітрах (фл) (норма 80-95 фл). У старих аналізах вказували мікроцитоз, нормоцитоз, макроцитоз.

MCH - середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті в абсолютних одиницях (норма 27-31 пг), пропорційне відношенню «гемоглобін/кількість еритроцитів». Колірний показник крові у старих аналізах. ЦП = MCH x 0,03.

MCHC - середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі, а не в цілісній крові (див. вище HGB) (норма 320-360 г/л), відображає ступінь насичення еритроциту гемоглобіном. Зниження MCHC спостерігається при захворюваннях із порушенням синтезу гемоглобіну. Проте це найбільш стабільний гематологічний показник. Будь-яка неточність, пов'язана з визначенням гемоглобіну, гематокриту, MCV призводить до збільшення MCHC, тому цей параметр використовується як індикатор помилки приладу або помилки, допущеної при підготовці проби до дослідження.

Діагностичними гематологічними критеріями анемії як типового порушення системи крові (головним чином системи еритрона) є зменшення в одиниці об'єму крові вмісту гемоглобіну (Hb/л) та кількості еритроцитів (Er/л) або тільки Hb/л, а також виявлення в мазку крові якісних змін еритроцитів (дегенеративних та/або регенеративних форм).

Залежно від кількості Hb/л та Er/л розрізняють анемії легкого, середнього та тяжкого ступеня.

*Класифікація анемії за ступенем тяжкості
(залежно від вмісту Hb та Ер в одиниці об'єму крові)*

Показчик крові	Ступені тяжкості анемії		
	Легка	Середня	Тяжка
У дорослих Hb у нормі 120 – 160 г/л	<120 – 100	<100 – 66	<66
У дітей вікові особливості норми (Hb г/л)	<120 – ≥90	<90 – ≥70	<70

Про клінічну тяжкість анемії можна судити лише оцінивши загальний статус пацієнта, включаючи рівень функціонування життєво важливих систем. Не завжди вираженість еритропенії відповідає рівню зниження концентрації Hb. При деяких залізодефіцитних анеміях кількість Ер/л залишається нормальною або знижена незначно, а вміст Hb/л досягає вкрай низьких значень (нижче 60 г/л, що називають Hb-пенією, або олігохромемією). Для мегалобластичних анемії характерно надзвичайне зниження кількості Ер/л (часто менше $2,0 \times 10^{12}/л$) та вмісту Hb/л, але виразність еритропенії більша, ніж Hb. Це зумовлено зниженням мітотичної активності кровотворних клітин кісткового мозку у зв'язку з порушенням синтезу ДНК при B_{12} (фолієво-) -дефіцитних анеміях і меншою в 5–6 разів, ніж у еритроцитів, тривалістю життя мегалоцитів. Останні піддаються масивному гемолізу в капілярах селезінки. Для апластичних анемії характерне критичне зниження вмісту Hb/л, так і кількості Ер/л, обумовлене проявом важкої кістковомозкової недостатності при ураженнях гемопоетичної тканини.

Зниження показника гематокриту (HCT) (співвідношення між об'ємами формених елементів, найбільше яких представлено еритроцитами, та плазми, в нормі для жінок – 0,36–42 л/л, для чоловіків – 0,40–0,48 л/л) є діагностичним критерієм важких анемії (апластичних, мегалобластичних, гемолітичних).

Ідентифікаційні і класифікаційні критерії анемії.

Колірний показник є показником ступеня насичення еритроцитів гемоглобіном та відображає співвідношення між кількістю еритроцитів та гемоглобіну в крові.

Колірний показник (КП) вираховується за формулою
$$КП = \frac{3Hb \cdot \epsilon / л}{a \cdot 10^{12}}$$

Норма КП = 08–1,1. За цим критерієм анемію ідентифікують як нормо-гіпо- або гіперхромну. Залізодефіцитні анемії (ЗДА) у зв'язку з порушенням синтезу гему та значним зниженням Нб/л є гіпохромними, причому ЦП може бути значно зниженим (до 0,3). Останнє також характерне для залізонасичених анемій (ЗНА) (синоніми: сидероахрестичні, сидеробластні, залізо-refрактерні анемії) та таласемії (поза періодами гемолітичних кризів). Мегалобластичні анемії є гіперхромними у зв'язку з гігантськими розмірами мегалоцитів: до 15 мкм у діаметрі та об'ємом >100 фл. Нормохромними є апластичні анемії, гостра постгеморагічна у першу добу після крововтрати та гостра гемолітична анемія. Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (**МСН-mean cell hemoglobin**) та середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (**МСНС-mean cell hemoglobine concentration**) є інформативними показниками оцінки системи еритрона при гіпохромних анеміях значення цих показників знижуються, при гіперхромних зростають.

МСН відбиває *масу* гемоглобіну в «середньому» еритроциті. Цей параметр можна обчислити за показником гемоглобіну та кількістю еритроцитів:

$$\text{МСН (пг)} = \text{Нб (Г/л)} / \text{RBC} (\cdot 10^{12}/\text{л}).$$

МСНС відбиває *концентрацію* гемоглобіну в «середньому» еритроциті (ставлення вмісту гемоглобіну до об'єму клітини) та характеризує ступінь насичення еритроциту гемоглобіном у відсотках. Цей параметр можна розрахувати за допомогою показників гемоглобіну та гематокриту:

$$\text{МСНС} = \text{Нб (г/дл)} \times 100 / \text{Ht} (\%).$$

З усіх еритроцитарних індексів МСНС найменше схильний до коливань при патологічних станах. Тому його зниження має велику цінність у діагностиці:

- залізодефіцитної анемії,
- таласемії,
- свинцевої інтоксикації,
- деяких гемоглобінопатій.

Таким чином, анемія є нормохромною при нормальних значеннях зазначених вище показників; гіпохромний - при значеннях КП <0,8; значення

МСН і МСНС $<25,4$ пг/клітину і $<0,30$ кг/л відповідно; гіперхромний – при значеннях КП $>1,1$; МСН та МСНС $>34,6$ пг/клітину та $>0,38$ кг/л відповідно.

МСН в еритроциті і КП (колірний показник) виражають ту саму характеристику клітин – середню кількість гемоглобіну в еритроцитах. Але перший показник дає абсолютне значення в пікограмах, а другий – вміст гемоглобіну в еритроцитах умовних одиниць. З іншого боку, МСН в еритроциті – об'єктивніший параметр, ніж КП. Адже другий не відбиває синтез гемоглобіну та його вміст в еритроциті. Підвищення МСН понад 34 пг (гіперхромія) залежить від збільшення обсягу еритроцитів, а не від підвищеного насичення їх гемоглобіном.

Слід зазначити, що достовірно рівень насичення еритроцитів гемоглобіном відображає індекс МСН. Індекс МСНС визначається не лише рівнем гемоглобіну та кількістю еритроцитів, а й обсягом самих еритроцитів (MCV). В тих випадках, коли одночасно мають місце мікроцитоз еритроцитів та недостатнє їх насичення гемоглобіном, значення МСНС можуть призвести до помилкового висновку про нормо-або навіть гіперхромію. У свою чергу, при макроцитозі еритроцитів та нормальному рівні їх насичення гемоглобіном оцінка МСНС може призвести до помилкового висновку про гіпохромію. Це тим, що з обчисленні цього індексу обсяг еритроцитів, незалежно з його абсолютних значень, приймається за 100%, а безпосередньо МСНС характеризує ту частину обсягу, яку займає гемоглобін. Тому МСНС може занижувати справжнє насичення еритроцитів гемоглобіном (при макроцитозі), так і завищувати його (при мікроцитозі). Наведені приклади свідчать про низьку специфічність індексу МСНС, що обмежує його застосування з метою оцінки насичення еритроцитів гемоглобіном. Загалом МСНС можна використовувати лише у випадках, коли середній обсяг еритроцитів відповідає нормативним показникам. У зв'язку з цим на практиці для оцінки насичення еритроцитів гемоглобіном найчастіше застосовують ЦП та індекс МСН.

Розмір еритроцитів, показником якого є діаметр еритроцитів (норма 7-8 мкм) та середній обсяг еритроциту **MCV** - *mean cell volume* (норма 80-100 фл; фемтолітр - 10^{-15} л). На зміну розмірів Ер вказує показник ширини розподілу еритроцитів за обсягом **RDW** - *Red blood cells distribution width* (норма 11,5-14,5%). Збільшення RDW ($>14,5\%$) свідчить про наявність анізоцитозу, а

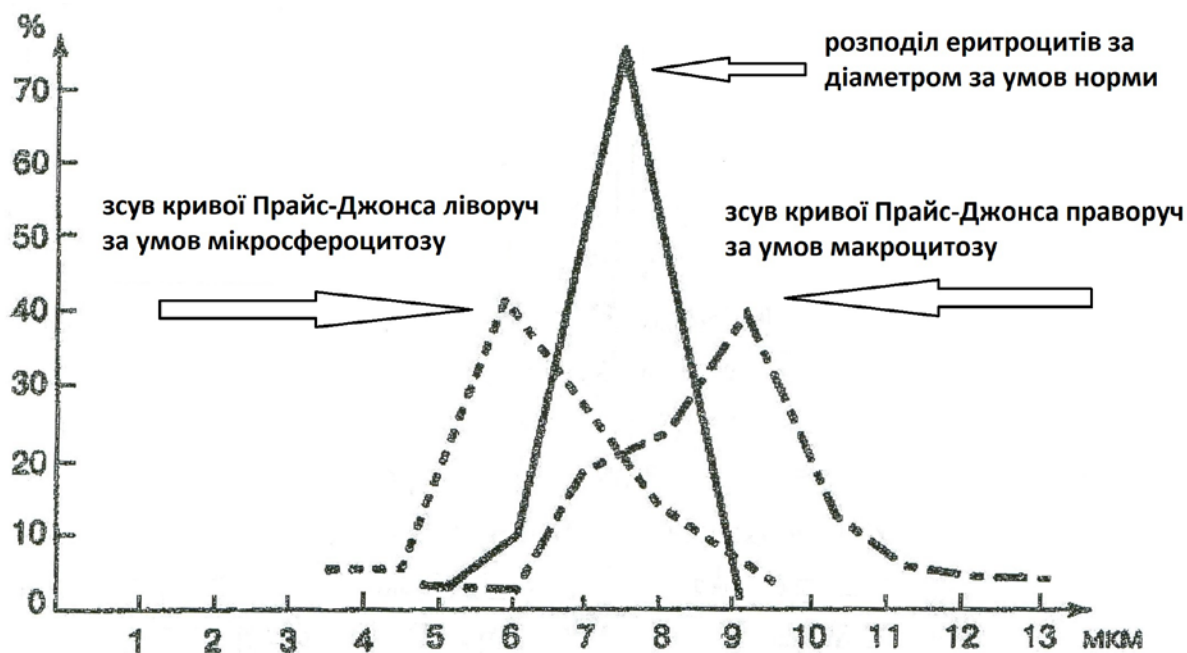
збільшення або зменшення діаметра та обсягу еритроцитів вказує на конкретний вид анізоцитозу: мікро- або макроцитоз.

Основні причини анемії з різними рівнями насичення еритроцитів гемоглобіном



* - враховують тільки при нормативних значеннях середнього об'єму еритроциту

Параметр, який характеризує розподіл еритроцитів за діаметром має назву *кривої Прайс-Джонса*. Мікроцитарними є анемії з діаметром еритроцитів < 7 мкм, значення MCV < 80 фл; при цьому має місце зсув кривої Прайс-Джонса ліворуч. Макроцитарними є анемії з діаметром еритроцитів > 8 мкм, значення MCV > 100 фл; при цьому має місце зсув кривої Прайс-Джонса праворуч.



При мікроцитарних та макроцитарних анеміях показник RDW збільшений, при нормоцитарних - не змінений. Гіперхромні анемії найчастіше є макроцитарними (В₁₂-фолієво-дефіцитна анемія), гіпохромні – мікроцитарними (ЗДА, ЗНА). Розміри еритроциту впливають на осмотичну резистентність еритроциту, тобто його стійкість до гіпотонічних розчинів NaCl різної концентрації, як показник стабільності еритроїдної клітини та маркер здатності до гемолізу. *MCV є важливим діагностичним показником при анеміях (мікро-, нормо- і макроцитарна анемія). Інші індекси (MCH та MCHC) мають значення при діагностиці порушень синтезу гемоглобіну.*

Референтні значення

- 1) **MCV** 80–100 фл (фемтолітр = 10⁻¹⁵ л)
- 2) **MCH** 27–31 пг
- 3) **MCHC** 32–36 г/дл клітин крові (20–22 ммоль/л клітин крові)
- 4) **RDW-CV** 11,5–14,5 %

Клінічна корисність

Причини підвищених значень

- 1) **MCV** - макроцитоз (>100 фл); якщо відсоток макроцитів низький, MCV може бути нормальним
- 2) **MCHC** - вроджений та набутий сфероцитоз (при аутоімунній гемолітичній анемії); зміни MCHC зазвичай відповідають змінам MCH
- 3) **RDW** - це показник диференціації величини еритроцитів (анізоцитозу); є критерієм поділу анемії на гомогенні та гетерогенні, одночасно разом із MCV використовується для класифікації анемії; RDW може також зростати після трансфузії еритроцитів, якщо наявності 2-х популяцій еритроцитів, які відрізняються за величиною. RDW особливо корисний при діагностиці ранньої фази анемії, наприклад, у осіб з дефіцитом заліза спостерігається підвищення RDW, коли MCV все ще є нормальним

Причини знижених значень

- 1) **MCV** - мікроцитоз; якщо відсоток мікроцитів низький, MCV може бути нормальним

2) **МСН** - гіпохромна анемія (найчастіше внаслідок дефіциту заліза), таласемія

3) **МСНС** - залізодефіцитна анемія, таласемія, анемія хронічних захворювань

Не менш важливим критерієм гематологічного аналізу периферичної крові є визначення **гематокриту (НСТ, *hematocrit*)**. Гематокрит виражають у відсотках до загального обсягу крові (тоді він позначається у %), або в літрах на літр (л/л) — тоді він позначається десятковим дробом (з точністю до сотих), що відповідає частці формених елементів в 1 літрі крові (450 мл клітин на 1 літрі крові = 0,45 л/л = 45 %).

Порушення гемопоезу, що супроводжуються зміною гематокриту

Гематокрит підвищений

1. Еритроцитози (збільшення кількості еритроцитів):

- первинні (еритремія)
- викликані гіпоксією різного походження (наприклад, адаптація до умов високогір'я)
- новоутворення нирок, що супроводжуються посиленням утворенням еритропоєтину

2. Зменшення обсягу циркулюючої плазми:

- опікова хвороба, перитоніт та ін.
- дегідратація

Гематокрит знижений

1. За умов розростання в кістковому мозку клітин, які не мають відношення до еритропоезу (гострий лейкоз, множинна мієлома, метастази пухлин) і розвитку метапластичні анемії

2. Збільшення обсягу циркулюючої крові:

- вагітність (особливо друга половина - фізіологічна гемодилуція вагітних)
- дитячий вік (характерно помірне зниження)
- гіперпротеїнемії
- гіпергідратація

Здатність еритроцитарного паростку кісткового мозку до регенерації, відображається такими критеріями як вміст ретикулоцитів (норма 0,2–1,5% від загального числа еритроцитів) та наявність/відсутність у крові молодих клітин нормобластичного типу, які містять ядро, – нормобластів. Тільки при наявності ретикулоцитозу (вміст ретикулоцитів вище 1,5%) та регенераторних форм Ер у пофарбованих мазках крові анемію називають регенераторною. Такими є гострі постгеморагічні анемії на 4–5 добу після крововтрати, гострі та хронічні гемолітичні анемії.

Ретикулоцитоз – це збільшення концентрації ретикулоцитів (незрілих еритроцитів) у периферичній крові понад 1% від числа всіх еритроцитів (у здорової людини в крові міститься від 0,2 до 1,2% цих клітин). Найбільш поширеною причиною ретикулоцитозу вважаються кровотечі. Ретикулоцити виконують функцію аналогічну до еритроцитів, т.к. переносять кисень до різних тканин та органів за рахунок рецепторів до трансферину, але ефективність цього процесу у них дещо нижча, ніж у зрілих еритроцитів.

При крововтраті (як гострій, так і хронічній) знижується рівень гемоглобіну. У відповідь нирками секретується еритропоетин – головний фізіологічний стимулятор еритропоезу. Під його впливом в еритробластих кісткового мозку починають активізуватися процеси мітозу та дозрівання. При інтенсивному кровотворенні частина незрілих еритроцитів надходить у кров. Морфологічно ступінь зрілості ретикулоцитів визначається за густиною в цитоплазмі зернисто-нитчастої субстанції (чим сіточка густіша, тим ретикулоцит молодший), яка являє собою агреговані мітохондрії та рибосоми, та виявляється за допомогою суправітального забарвлення мазків крові.

Розрізняють **ретикулоцитоз істинний** та **хибний**. При істинному ретикулоцитозі підвищення молодих еритроцитів у крові супроводжується підвищеною кількістю в кістковому мозку. Це свідчить про процес еритропоезу, тобто. про справжню освіту еритроцитів. При помилковому ретикулоцитозі підвищуються тільки в периферичній крові, а в кістковому мозку їхня кількість знижена або залишається в нормі. Це свідчить про вимивання їх у кровотік із кісткового мозку та спостерігається при запальних або пухлинних процесах у

кістковому мозку при метастазах. Зниження ретикулоцитів свідчить про пригнічення еритропоезу. Це може відбуватися при різних анеміях, пухлинних процесах кісткового мозку, зниженні функції щитовидної залози, тяжких хворобах нирок, алкоголізмі, хронічних інфекціях.

Вирішальним діагностичним та диференціальним критерієм регенераторних анемій є морфологічна оцінка мазка крові: для гострих постгеморагічних анемій характерно переважання регенеративних та відсутність патологічних форм еритроцитів; для гемолітичних – виявлення, поряд з регенераторними, патологічних форм еритроцитів, що служать маркерами певних нозологічних форм гемолітичних анемій, а також зміна біохімічних показників крові, що вказують на наявність внутрішньоклітинного або внутрішньосудинного гемолізу. Для гемолітичних анемій у період гемолітичних (ретикулоцитарних) кризів може бути характерний синдром посиленого еритропоезу, коли в мазках периферичної крові, при забарвленні за Романівським – Гімзою, виявляється велика кількість нормобластів, поліхроматофілів, а при суправітальному забарвленні – збільшення вмісту 5-20%, іноді до 100%. Такі анемії називають гіперрегенераторними.

Еритропоез при такому надзвичайно вираженому рівні його стимуляції при кризах та в епізодах між ними може мати місце в селезінці та печінці, тобто екстрамедулярно, що сприяє розвитку гепатоспленомегалії. Більшою мірою це характерно для тяжких спадкових гемолітичних анемій (таласемії, серпоподібно-клітинної анемії, мікросфероцитарної анемії Мінковського-Шоффара).

Нормальний вміст ретикулоцитів у крові за наявності ознак анемії (Ер/л↓, Нв/л↓) вказує на гіпорегенераторну анемію (ЗДА, ЗНА, В12-дефіцитні анемії). Арегенераторні - анемії, при яких вміст ретикулоцитів нижче 0,2% або вони зовсім не виявляються. Це, апластичні (пов'язані з придушенням гемопоезу), тяжкі В12-дефіцитні, анемії при гемолітичних - апластичних кризах, що не супроводжуються розвитком ретикулоцитоза у відповідь.

Відносний вміст ретикулоцитів і наявність нормобластів в крові як критерії класифікації анемій за рівнем регенераторної активності кісткового мозку

% ретикулоцитів, наявність нормобластів	Види анемії (за патогенезом)	Рівень еритропоезу	Регенераторна активність кісткового мозку	Види анемії за регенераторною активністю кісткового мозку
Норма – 0,2–1,5%, відсутність нормобластів	Анемія відсутня.	Відповідає нормі (щоденна заміна еритроцитів до 0.2-1.5% ретикулоцитами)	в межах норми	Відсутня
Ретикулоцитоз – >1.5%, поодинокі нормобласти	Госта постгеморагічна, гостра або хронічна гемолітична	Єритропоез зростає (заміна еритроцитів ретикулоцитами більш ніж 1,5 %, як ознака стиуляції еритропоезу)	збільшена	Регенераторна
Гіперретикулоцитоз – >5% (у дітей), ≥15% (іноді до 100%) у дорослих, велика кількість нормобластів	Гемолітична анемія в період гемолітичного (ретикулоцитарного) криза	Єритропоез значно зростає: заміна 20–100% Ер на ретикулоцити (синдром посиленого еритропоезу), збільшення об'єму активнопроліферуючого КМ, осередки екстрамедулярного гемопоезу.	надмірно збільшена	Гіпер-регенераторна
0.2–1,5%, відсутність нормобластів	ЗДА, ЗНА, В12-дефіцитна	Знижений: заміна 0.2-1.5% Ер ретикулоцитами, що відповідає нормі, але в умовах анемії для поповнення дефіциту еритроцитів недостатня.	знижена	Гіпо-регенераторна
<0.2% – 0%, відсутність нормобластів	Апластична, метапластична, тяжка В12-дефіцитна	Вкрай низький: заміна <0.2% Ер або відсутня, що свідчить про придушення еритропоізу	Пригнічена	арегенераторна

Морфологічний критерій є основним діагностичним тестом анемії. На підставі морфологічного дослідження мазка крові анемії класифікуються за типом кровотворення на нормобластичні та мегалобластичні. Зміна морфології еритроцитів у вигляді появи еритроцитів різного розміру (анізоцитоз), різної форми (пойкілоцитоз), зміненого забарвлення (гіпо-, гіпер-, анізохромія) – важлива морфологічна ознака різних форм анемії.

Оцінка мазка крові, пофарбованого за Романівським – Гімзою, включає виявлення патологічних (дегенеративних) форм еритроцитів: аномальних розмірів (анізоцитоз); форми (пойкілоцитоз); кольори (поліромазія, гіпо-, гіперхромія); з

патологічними включеннями (залишками ядер – тільцями Жоллі, кільцями Кабо, токсичною зернистістю, базофільною пунктацією та ін.); еритрокаріоцитів різного ступеня зрілості (нормобластів – нормоцитів, мегалобластів, мегалоцитів).

Ряд патологічних форм еритроцитів є маркерами окремих видів спадкових гемолітичних анемії і використовуються для їхньої діагностики. Маркерами В12-дефіцитних анемії є клітини мегалобластичного типу (мегалобласти, мегалоцити), ЗДА – гіпохромні еритроцити (анулоцити) тощо.

Етіопатогенез – один із основних класифікаційних критеріїв анемії.

Відповідно, по етіопатогенезу розрізняють такі групи анемії:

А. Постгеморагічні: гострі, хронічні.

Б. Дизеритропоетичні: залізодефіцитні, сидероахрестичні, В12-дефіцитні, фолієводефіцитні, гіпопластичні, апластичні, метапластичні.

В. Гемолітичні: I. Гемолітичні спадкові анемії (ендоеритроцитарні зі спадково обумовленими аномаліями еритроцитів):

1) еритро-, мембранопатії (мікросфероцитоз, еліптоцитоз);

2) ензімопатії (дефіцит ферментів пентозофосфатного циклу: Г-6ФДГ; дефіцит ферментів гліколізу: піруваткінази, гексокінази);

3) гемоглобінопатії: таласемії, серповидноклітинна анемія.

II. Гемолітичні набуті анемії (екзоеритроцитарні від впливу на еритроцити зовнішніх факторів): імунні (аутоімунні та ізоімунні), неімунні (токсичні, при механічному пошкодженні еритроцитів).

Етіопатогенетична оцінка анемії

Етіопатогенез	Тип еритропоезу	Колірний показник (КП)	Здатність кісткового мозку до регенерації	Розмір еритроцитів
Постгеморагічні анемії				
Гостра постгеморагічна	нормобластична	гіпохромна	регенераторна	нормоцитарна
Хронічна постгеморагічна	нормобластична	гіпохромна	гіпорегенераторна	мікроцитарна
Дизеритропоетичні анемії				
Залізодефіцитна	нормобластична	гіпохромна	гіпорегенераторна	мікроцитарна
Залізонасичена	нормобластична	гіпохромна	гіпорегенераторна	мікроцитарна
В ₁₂ -фолієводефіцита	мегалобластична	гіперхромна	гіпо/арегенераторна	макроцитарна

Апластична	нормобластична	нормохромна	арегенераторна	нормоцитарна, макроцитарна
Метапластична (при лейкозах)	нормобластична	нормохромна	гіпо/арегенераторна	нормоцитарна
Гемолітичні спадкові анемії				
Гемоглобінопатії				
Серпоподібно-клітинна	нормобластична	гіпохромна	гіпер/регенераторна	нормоцитарна
Таласемії	нормобластична	гіпохромна	гіпер/регенераторна	мікроцитарна
Еритроцитопатії				
мембранопатії (анемія Мінковського-Шофара)	нормобластична	нормо- або гіпохромна	гіпер/регенераторна	мікроцитарна
Ензимопатії	нормобластична	нормохромні (гіпохромні)	гіпер/регенераторні	нормоцитарні, мікроцитарні
Гемолітичні набуті анемії				
Імунні, неімунні	нормобластичні	гіпохромні	Регенераторні/гіперрегенераторні	нормоцитарні

Н.В. Значення показників периферичної крові при залізодефіцитній та залізонасиченій анеміях ідентичні, тому їх діагностичними критеріями є значення рівня заліза та залізовв'язуючої здатності сироватки крові, а також ступінь насичення трансферину залізом.

*Відмінності показників крові
при залізодефіцитній та залізонасиченій анеміях*

Показники	В нормі	При ЗДА	При ЗНА
Рівень сироваткового заліза (СЗ)	9–31,3 мкМ/л	значно знижений (↓)	значно збільшений, до 60-90 мкМ/л*
Латентна залізовв'язуюча здатність сироватки (ЛЗЗС)	≈ 36–49 мкМ/л	Збільшена (↑)	↓ до 0
Коефіцієнт насичення трансферину залізом у %	20 – 50%	↓ ≤ 15%	↑ до 100%
Рівень феритину сироватки	15–150 мкг/л	↓ ≤ 12 мкг/л	↑ > 150 мкг/л

Примітка: *рівень СЗ може зростати при гемолітичних анеміях

Також слід нагадати, що при залізодефіцитній анемії, що розвинулася внаслідок крововтрати (постгеморагічна анемія), типовими проявами є не тільки гіпохромія та мікроцитоз еритроцитів, а також підвищення рівня ретикулоцитів (гіперрегенераторна анемія), тоді як залізодефіцитна анемія, в основі якої лежать аліментарні фактори, характеризується нормальним рівнем ретикулоцитів (норморегенераторна анемія).

Шаблонне уявлення про гіпохромну анемію як прояв виключно залізодефіцитного стану в ряді випадків стає причиною діагностичних помилок. У зв'язку з цим слід ще раз нагадати, що до гіпохромних анемій, крім залізодефіцитних, належать також таласемія та сидеробластна анемія. Таласемія, так само як і залізодефіцитна анемія, характеризується гіпохромією та мікроцитозом еритроцитів. Таласемії - група спадкових захворювань, обумовлених порушенням синтезу альфа-або бета-ланцюгів гемоглобіну. Встановлено, що таласемія має чітку етнічну залежність. Так, бета-таласемія найчастіше зустрічається у вихідців із Середземномор'я, Середнього Сходу та Індії, а альфа-таласемія – у вихідців з Африки та Південно-Східної Азії. Враховуючи це, при виявленні гіпохромної, мікроцитарної анемії у дитини із зазначеною етнічною приналежністю, крім пошуку типових клінічних (легка іктеричність, гепатоспленомегалія) і лабораторних (мішеневидність еритроцитів) проявів таласемії, необхідно уточнити сімейний анамнез. анемія, гепатоспленомегалія, холелітіаз з молодого віку та ін.).

Для проведення диференціального діагнозу між залізодефіцитною анемією та таласемією показано дослідження феростатусу (визначення у сироватці крові заліза, залізов'язуючої здатності, феритину), осмотичної резистентності еритроцитів, типів гемоглобіну (електрофорез гемоглобіну). При цьому на перших етапах діагностики на користь таласемії свідчать нормальні або підвищені рівні сироваткового заліза та феритину, а також підвищення осмотичної резистентності до еритроцитів. У дітей віком від 1 року підтвердженням бета-таласемії служить підвищення питомої ваги фетального гемоглобіну. В основі сидеробластної анемії лежить порушення

еритропоезу, яке обумовлено спадковими або набутими дефектами ферментних систем, що беруть участь у синтезі гема та утилізації заліза еритроцитарними клітинами. Встановлено, переважний характер розвитку сидеробластозу набутого генезу. Розвиток набутої сидеробластної анемії може бути обумовлено різними захворюваннями та патологічними станами (інфекції, хронічні запальні процеси, системні захворювання органів кровотворення, інтоксикація медикаментами або солями свинцю та ін.), при яких знижується активність ферментів, що забезпечують включення заліза до структури гемоглобіну. Особливо слід зазначити, що сидеробластна анемія, так само як і таласемія, характеризується нормальним або підвищеним рівнем сироваткового заліза та феритину. У діагностично складних випадках уточнення причин гіпохромної анемії неможливе без додаткового дослідження рівня заліза, залізов'язувальної здатності та феритину сироватки крові. Важливо пам'ятати, що феритин має властивості білка гострої фази запалення і тому його рівень може бути підвищений при запальних процесах в організмі. У зв'язку з цим одночасно з визначенням феритину необхідно досліджувати С-реактивний білок.

Схема 1. Патогенетична характеристика гострої постгеморагічної анемії у різні терміни після гострої крововтрати

Перші моменти після гострої тяжкої (≥ 500 мл крові) крововтрати

– клінічна симптоматика гострого недокрів'я: слабкість, задишка, тахікардія, зниження артеріального тиску; розвиток колапсу: падіння АТ, втрата свідомості.

Гемодинамічна (рефлекторна) фаза компенсації гострої геморагії.

- У перші хвилини після крововтрати надходження крові з венозних депо (підшкірної клітковини, м'язів, селезінки, печінки) повністю компенсує крововтрату до 10% ОЦК. Втрата 15% ОЦК і більше → рефлекторне звуження значної частини артеріол – симпатоадреналова реакція → централізація кровотоку. Показники периферичної крові: нормоцитемічна гіповолемія – значення гематокриту (НСТ) у межах норми; загальна кількість еритроцитів та кількість гемоглобіну в одиниці об'єму крові не змінюються.

Гідремічна фаза компенсації гострої геморагії упродовж першої доби.

– Протягом перших годин після гострої крововтрати включаються механізми гемодилуції: компенсаторна мобілізація в кров тканинної рідини та лімфи, обмеження діурезу та всіх видів секреції (шляхом гемодилуції при крововтраті 1 л об'єм циркулюючої плазми повністю відновлюється за 7). Показники периферичної крові: НСТ зменшується, ступінь насиченості еритроцитів гемоглобіном та кількість ретикулоцитів у межах норми; анемія нормохромна, гіпорегенаторна; перерозподільний лейкоцитоз без ядерного зсуву нейтрофілів, постгеморрагічний тромбоцитоз.

Білкова фаза компенсації гострої геморагії на 3-4 добу.

– Дефіцит плазмових білків заповнюється гепатоцитами та макрофагами печінки → сприяє поповненню ОЦК; картина крові залишається такою ж, як і в гідремічній фазі.

Костномозкова фаза компенсації гострої геморагії на 4 – 5 добу.

– Показники периферичної крові: ретикулоцитоз, наявність нормобластів – еритропоетин-залежна стимуляція еритропоезу; зниження вмісту гемоглобіну (у зв'язку з викидом у кров негемоглобінізованих та слабо гемоглобінізованих молодих форм еритроцитів – нормобластів, ретикулоцитів) та загальної кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові; ЦП та НСТ нижче норми, RDW в межах норми; анемія гіпохромна, нормобластична, регенаторна, нормоцитарна; лейкоцитоз, абс. нейтрофілія з ядерним регенеративним зрушенням ліворуч, тромбоцитоз – прояви активації мієлопоезу.

У разі тяжкої крововтрати (понад 30% ОЦК) зазначені компенсаторні реакції або не включаються, або є недостатніми. Тривала централізація кровообігу призводить до некробіотичних змін органів і тканин, генералізованого стазу в мікроциркуляторному руслі, розвитку шоку, що потребує негайної замісної трансфузійної терапії. Одночасна втрата понад 50% ОЦК – смертельна.

Механізми розвитку окремих видів гемолітичних анемій

У таблиці наведено відомості про механізми розвитку та патогенетична характеристика проявів гемолітичних анемій, що виникають внаслідок внутрішньосудинного та позасудинного (внутрішньоклітинного) гемолізу

Внутрішньоеритроцитарні дефекти та відповідні їм патологічні форми еритроцитів при спадкових гемолітичних анеміях.

Види анемій	Механізми формування внутрішньоеритроцитарного дефекту	Патологічні форми еритроцитів
<i>мембранопатії</i> Хвороба Мінковського-Шоффара (спадковий мікросфероцитоз)	Зниження вмісту білка спектрину, який у нормі формує основу двояковогнутої плазматичної мембрани Ер, призводить до втрати здатності утримання Ер двояковогнутої форми. Збільшується зв'язування Ca ²⁺ цитоскелетними білками і надходження Ca ²⁺ , Na ⁺ всередину Ер, що призводить до зменшення їх осмотичної резистентності, перевантаження калій-натрієвого насосу, виснаження калій-натрієвої АТФ-ази та вмісту АТФ в Ер, набування еритроцитом сферичної форми та зменшення його розмірів. Термін життя Ер скорочується до 7–15 днів. Ефективність	мікросфероцити (30 – 70% від загального числа еритроцитів)

	еритропоезу падає.	
Гемоглобінопатії Серпоподібно-клітинна анемія	При заміщенні глютамінової кислоти на валін у положенні 6 β-ланцюга глобіну формується HbS, розчинність якого знижується, і преципітати його – тактоїди, взаємодіючи з елементами цитоскелета Ер, утворюють поперечні зшивки в білкових молекулах з незворотною серпоподібною зміною форми Ер.	Якщо 45% гемоглобіну представлено мутантним HbS, формуються еритроцити серпоподібної форми.
Талассемія	В результаті мутації генів-регуляторів, що контролюють зміну синтезу ланцюгів глобіну, формуються нерозчинні тетрамери (α-ланцюгів при β-таласемії, γ- і β-ланцюгів при α-таласемії) і виникає дефіцит гемоглобіну А (причина гіпохромії). Еритроцити з преципітатами тіт рамерів, головним чином α-ланцюгів глобіну, зазнають процесів некробіозу (зшивання цитоплазматичних білків та елементів цитоскелету з утворенням включень – внутрішньоклітинного гіаліну), що призводить до зміни їх форми. Такі Ер і є кодоцити або тороцити (подібні до сомбреро, мішенеподібні еритроцити).	кодоцити або тороцити (подібні до сомбреро, мішенеподібні еритроцити).
Ензимопатії Дефіцит Г-6-ФДГ	Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) призводить до зниження кількості НАДФН2 та рівня відновленого глютаціону (GSH), до посиленої окисної денатурації ферментів, гемоглобіну, структурних компонентів мембрани еритроциту, до вільнорадикального некробіозу еритроом. Преципітація дестабілізованого гемоглобіну призводить до формування в еритроциті великої кількості (більше 4) тілець Гейнца. При фагоцитозі - "викушування" цих тілець макрофагами з'являються "надкусані" еритроцити - дегмацити. Позасудинний та внутрішньосудинний гемоліз розвивається при прийомі прооксидантів (саліцилати, сульфаніламід, нітрофуран та ін.) та деяких харчових продуктів (бобових).	Еритроцити з с тільцями Гейнца, дегмацити

Показники та патогенез гемолізу за умов гемолітичної анемії

Показники	В нормі	Механізми формування
Гемоглобінемія – поява у плазмі крові вільного Hb у концентрації, що перевищує верхню межу норми	0,04 г/л	Вільний Hb крові зв'язується з гаптоглобіном для запобігання екскреції Hb сечею. Збільшення вільного Hb у крові внаслідок гемолізу виснажує гаптоглобін крові.
Гіпогаптоглобінемія – зниження вмісту гаптоглобіну сироватки крові до нуля.	0,83 – 2,67 г/л	Підвищена концентрація вільного Hb знижує вміст гаптоглобіну крові до 0.
Гемоглобінурія – поява в сечі Hb.	відсутній	Виразене зниження або відсутність гаптоглобіну в крові призводить до екскреції частини вільного Hb сечі. Інша частина незв'язаного з гаптоглобіном вільного Hb, окислюється до metHb (містить Fe ³⁺), екскретується із сечею, забарвлюючи її у червоно-коричневий колір.
Метгемоглобінурія – поява у сечі met Hb (розвивається паралельно з гемоглобінурією)		
Гемосидероз клітин каналцевого епітелію.	відсутній	При реабсорбції Hb клітинами проксимальних каналців нирок у них накопичується гемосидерин (залізовмісний пігмент, що утворюється внутрішньоклітинно при розпаді Hb).
Гемосидеринурія – поява у сечі гемосидерину.	відсутній	Внаслідок накопичення гемосидерину в каналцях нирок останній з'являється у сечі та забарвлює її у чорний колір.
Гіпербілірубінемія - збільшення вмісту загального білірубіну за рахунок непрямої фракції . При >85,5 мкМ/л має місце гемолітична жовтяниця.	15–17 мкМ/л 3,5–12 мкМ/л	Посилення метаболізму гему при гострому внутрішньосудинному гемолізі виснажує функцію гепатоцитів, що трансформують непрямий білірубін у прямий. Непрямий білірубін накопичується в крові, значно збільшуючи рівень загального білірубіну.
Гемолітична жовтяниця – забарвлення шкіри та слизових зі збільшенням вмісту в крові загального білірубіну вище 85,5 мкМ/л.	15–17 мкМ/л	У зв'язку з недостатністю жовчоутворювальної функції гепатоцитів інгібується трансформація в прямий непрямий білірубін, який накопичується в крові, збільшуючи рівень загального білірубіну.
Спленомегалія – збільшення селезінки. Гепатоспленомегалія – збільшення селезінки та печінки.	відсутній	Масивний еритрофагоцитоз призводить до гіпертрофії та гемосидерозу системи мононуклеарних фагоцитів (у тому числі селезінки та печінки). До останнього призводить і синдром посиленого еритропоезу з екстрамедулярним кровотворенням у печінці та селезінці.
Гемосидероз селезінки	відсутній	При внутрішньоклітинному гемолізі гемосидерин накопичується в системі мононуклеарних фагоцитів, що призводить до гемосидерозу селезінки.

Порівняльна клініко-гематологічна характеристика абсолютних та відносних еритроцитозів

1. Про еритроцитоз свідчить збільшення Ер/л більше 5,0.10¹²/л для жінок та 6,0.10¹²/л для чоловіків (власне еритроцитоз) та Hb/л більше 140 г/л для жінок та 170 г/л для чоловіків (що називається гіперхромемією).
2. КП при більшості вторинних абсолютних еритроцитозів нормальний, при первинних пухлинних еритроцитозах, як правило, зменшено.

3. Ознаки стимуляції еритропоезу: ретикулоцитоз, наявність нормобластів та поліхроматофілів у забарвленому мазку крові – мають місце при абсолютних еритроцитозів, відсутні при відносних еритроцитозах. Еритроцитоз, а також ознаки стимуляції еритропоезу (за відсутності змін з боку лейкоцитарного та тромбоцитарного паростків та ознак згущення крові) свідчать про реакцію здорового організму на гіпобаричну гіпоксію.

4. Показник гематокриту підвищений за абсолютних еритроцитозів за рахунок збільшення кількості еритроцитів, при відносних еритроцитозах – за рахунок зменшення об'єму плазми. При вторинних абсолютних еритроцитозах рівень НСТ збільшений меншою мірою, ніж при хворобі Вакеза. В останньому випадку, крім еритроцитозу, мають місце лейкоцитоз та тромбоцитоз (панцитоз), що призводить до більш вираженого згущення крові з відповідною тяжкою симптоматикою.

5. Основним діагностичним критерієм абсолютного еритроцитозу є *збільшення маси циркулюючих еритроцитів (МЦЕ)*, розрахованої на 1 кг маси тіла, для чоловіків понад 36 мл/кг, для жінок понад 32 мл/кг. Вимір МЦЕ здійснюють за допомогою мітки еритроцитів ^{51}Cr . Виявлення нормальної МЦЕ виключає всі види абсолютного еритроцитозу. У цьому випадку при наявних відповідних гематологічних ознаках передбачається наявність відносного еритроцитозу. Збільшення МЦЕ при нормальному насиченні артеріальної крові киснем, а також виявлення спленомегалії вказують на хворобу Вакеза.

6. Насичення артеріальної крові киснем (у нормі більше 92%) при хворобі Вакезу в межах норми, при абсолютних гіпоксичних еритроцитозах знижено, що є їх діагностичною ознакою при наявному збільшенні МЦЕ.

Оцінка факторів при патології, що визначають зміну швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Чинники, що визначають ШОЕ:

1. Кількість та морфологічні особливості еритроцитів.
2. Розмір негативного заряду мембрани еритроцитів.
3. Білковий склад плазми.

З огляду на ці фактори можна судити про механізми зміни ШОЕ у даного хворого, що, у свою чергу, допоможе оцінити динаміку патологічного процесу.

1. При зменшенні маси еритроцитів в одиниці об'єму крові, як правило, ШОЕ збільшується (\uparrow), наприклад, при важких ЗДА. Однак різко змінена форма еритроцитів при мікросфероцитарній та серповидно-клітинній спадкових гемолітичних анеміях перешкоджає агломерації та прискоренню їхнього осідання навіть при тяжких анеміях. При еритроцитозах ШОЕ зменшується (\downarrow), що спостерігається при хворобі Вакеза (зниження ШОЕ до 1 – 2 мм/год).

2. При зниженні негативного заряду мембрани Ер ШОЕ \uparrow , а при збільшенні ступеня електронегативності останньої ШОЕ \downarrow . При запаленні збільшення концентрації в плазмі позитивних глобулінів гострої фази, що продукуються в печінці та макрофагах, та зниження рівня синтезу печінкою альбуміну (зменшення альбумін-глобулінового коефіцієнта) сприяють адсорбції глобулінів на плазматичних мембранах еритроцитів та сні. Еритроцити агрегують і ШОЕ \uparrow , що й притаманно відповіді гострої фази.

3. Підвищення концентрації в крові грубо дисперсних білків «гострої фази» (альфа 2-макроглобуліну, С-реактивного білка, церулоплазмину, гаптоглобіну та ін.) призводить до зв'язування значної кількості вільно циркулюючих у крові поліпептидів, і частина останніх переходить з мембрани еритроцитів у плазму, знижуючи негативний заряд еритроцитів та збільшуючи ШОЕ. Аналогічний ефект має місце зі збільшенням у крові концентрації сіалових кислот (компонентів багатьох глікопротеїдів гострої фази).

При хронічних гемобластозах – різних формах множинної мієломи, макроглобулінемії Вальденстрему – продукуються моноклональні імуноглобуліни (IgG, IgA, IgE та інші), що знижує електронегативність еритроцитів та підвищує ШОЕ.

Розглянуті механізми збільшення ШОЕ мають універсальний характер при різних видах інфекційних, імунопатологічних та інших запальних процесах. При гострих лейкозах збільшення ШОЕ обумовлено всіма перерахованими вище факторами: різко вираженою анемією, циркуляцією в крові великої кількості цитокінів, що виробляються макрофагами, злоякісними клітинами, клітинами

крові, що опосередковують зміни білкового складу плазми та електричного потенціалу еритроцитів.

Патогенетичні механізми ускладнень при деяких видах анемії.

За умов дефіциту вітаміну В12 або фолієвої кислоти.

У продуктах харчування В12 зазвичай міститься у формі коферменту дезоксиаденозилкобаламіну або метилкобаламіну і пов'язаний з білками. На першому етапі метаболізму вітаміну В12 відбувається його протеоліз у шлунку при низькому рН, внаслідок чого він вивільняється з харчового білка та зв'язується з білком R шлункового соку. Парієтальні клітини шлунка виробляють внутрішній фактор Касла – глікопротеїд, який разом із білковим комплексом «кобаламін – R» надходить у дванадцятипалу кишку. Комплекс внутрішнього фактора Касла та кобаламіну в здухвинній кишці зв'язується з рецепторами внутрішнього фактора кобаламіну, розташованими на мікрворсинках клітин слизової оболонки здухвинної кишки. При нейтральному рН та в присутності іонів кальцію комплекс «кобаламін – фактор Касла» розпадається, кобаламін потрапляє в ентероцит, переноситься на транскобаламін II (голотранскобаламін) і в комплексі з ним потрапляє до кровотоку. Отже, за умов патологічних змін слизової шлунку (насамперед, парієтальних клітин) знижуються утворення внутрішнього фактора Касла та всмоктування вітаміну В12.

В організмі людини вітамін В12 служить кофактором для роботи двох ферментів - метилмалоніл-коензим А (CoA)-мутази в мітохондріях та метіонінсинтетази (MeCbl) у цитоплазмі. Вітамін В12 бере участь у синтезі нуклеїнових кислот: пов'язаний з MeCbl, він полегшує видалення метильної групи з метилфолату з утворенням гомоцистеїну (HCYS), який перетворюється на метіонін. Метіонінсинтаза відповідає за реакцію трансметильовання, що відбувається за участю метилкобаламіну. Ця реакція забезпечує синтез тимідину (синтез ДНК), каталізує перетворення гомоцистеїну на амінокислоту метіонін. Метіонін необхідний для перетворення фолієвої кислоти на тетрагідрофолієву. Тетрагідрофолієва кислота прискорює процес поділу клітин і, отже, забезпечує нормальний процес регенерації органів і тканин, підтримуючи їх функціонуючий стан. При дефіциті В12 фермент метіонінсинтетаза стає неактивним, порушується

синтез нуклеїнових кислот, ДНК, меншою мірою РНК та білка. Збій у розподілі клітин призводить до зростання клітини без поділу, що проявляється макроцитозом. У мазку периферичної крові виявляються гіперсегментовані нейтрофіли, «уламки» ядер в еритроцитах (тільця Жоллі та кільця Кебота) та гіперхромія еритроцитів. Змінені еритроцити швидко руйнуються ретикулоендотеліальною системою (екстрамедулярний гемоліз), що призводить до розвитку анемії, тромбоцитопенії або панцитопенії. При дефіциті вітаміну В12 клітини-попередники еритроцитів зростають, але не діляться, внаслідок чого утворюються гігантські еритроцити (мегалобласти) у невеликій кількості. Такі еритроцити містять мало гемоглобіну і не можуть проникати в дрібні судини через свої розміри, результатом чого стає мегалобластна анемія. З метіоніну утворюється S-аденозилметіонін, який є донатором метильної групи в реакціях метилювання фосфоліпідів клітинних мембран, білків, гормонів, нейромедіаторів, бере участь у реакціях транссульфатування як попередник цистеїну, таурину, глутатіону, що забезпечує нормальне функціонування окислювально-відновного механізму клітини.

В12 бере участь у процесах мієлінізації та нормального формування нервової трубки на етапі ембріогенезу, синтезі нуклеїнових кислот, білкових та ліпідних структур мієлінової оболонки нервового волокна, холіну та нейротрансмітерів. Дефіцит вітаміну В12 призводить до ураження речовини спинного мозку з розвитком клінічної картини фунікулярного мієлозу. Руйнування мієліну пов'язано з токсичною дією метилмалонової кислоти, що утворюється при розпаді жирних кислот та деяких амінокислот. При дефіциті вітаміну В12 порушується робота ферменту метилмалоніл-КоА-мутази, що руйнує метилмалонову кислоту, відбуваються її накопичення, ацидоз з подальшим пошкодженням мієлінової оболонки та вторинною аксонопатією, головним чином нервових волокон задніх стовпів та бічних канатиків спинного. Крім того, демієлінізація може бути обумовлена порушенням синтезу холіну, лецитину та сфінгомієліну через нестачу метіоніну при дефіциті В12, вбудовуванням в мієлінову оболонку аномальних жирних кислот. Активні форми вітаміну В12 є кофактором двох ферментів – метилмалоніл-КоА мутази

мітохондрій та метіонінсинтази. Метилмалоніл-КоАмутаза – фермент, який використовує як кофактор аденозилкобаламін, У вигляді аденозилкобаламіну вітамін бере участь у перетворенні метилмалонової кислоти на бурштинову, без якої неможливе утворення мієлінової оболонки в нервових волокнах. Аденозилкобаламін забезпечує також синтез ліпопротеїнів у тканині мієліну.

Таким чином, при наявності деструктивних змін у слизовій оболонці шлунку або тонкого кишечника створюються умови для дефіциту вітаміну В12 і подальшого розвитку анемії з мегалобластичним (ембріональним) типом кровотворення та неврологічних ускладнень, зумовлених демієлінізацією в речовині головного та спинного мозку, а також периферичних нервах, що проявляється порушеннями чутливості (парестезії, гіперестезії, дисоціації, гіпестезії, анестезії, дизестезії, біль уязику, почуття «повзання мурашок») та руховими порушеннями (парезами різного ступеня виразності та паралічами).

За умов дефіциту заліза.

Залізо – незамінний мікроелемент, який бере участь у здійсненні основних функцій життєзабезпечення. За участю цього мікроелемента в організмі здійснюються такі біохімічні процеси, як: транспорт електронів (цитохроми, залізосеропротеїди), транспорт та депонування кисню (міоглобін, гемоглобін), синтез ДНК, тканинне дихання, підтримка прооксидантно-антиоксидантного балансу, продукція інтерлейкінів, Т-супресорів.

Надзвичайно чутливим до дефіциту заліза є головний мозок, що несприятливо відбивається на його функції. Залізо в тканинах головного мозку бере участь у генерації нервових імпульсів у нервових синапсах, у процесах мієлінізації нервових волокон, впливає на функції різних структур головного мозку, у тому числі гіпоталамуса. У разі нестачі заліза знижується кількість і чутливість допамінових D₂-рецепторів, що веде до порушення метаболізму допаміну в нервових синапсах, внаслідок чого зменшується стимулюючий ефект на наступну клітину та скорочується кількість імпульсів, що проходять.

Залізо всмоктується у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах клубової кишки. Всмоктування заліза залежить від його джерела та від того, які інші речовини потрапляють разом з ним до організму. Абсорбція заліза максимальна,

коли їжа містить гемове залізо (м'ясо). Харчове негемове залізо зазвичай є тривалентним (+3) і має бути відновлене до двовалентного (+2) і виділено із зв'язку з компонентами їжі шляхом дії шлункового соку. Всмоктування гемового заліза залежить від кислотності шлункового соку. Аскорбінова кислота є єдиним компонентом їжі, що підвищує абсорбцію негемового заліза. Залізо всмоктується у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах клубової кишки. Всмоктування заліза залежить від його джерела та від того, які інші речовини потрапляють разом з ним до організму. Абсорбція заліза максимальна, коли їжа містить гемове залізо (м'ясо). Абсорбція негемового заліза знижується при вживанні деяких компонентів їжі (фітоволоконна та поліфеноли, що містяться в овочах; таніни чаю, у т.ч. фосфопротеїни; висівки), певних антибіотиків (наприклад, тетрацикліну). Аскорбінова кислота є єдиним компонентом їжі, що підвищує абсорбцію негемового заліза.

З клітин слизової оболонки (епітеліоцитів) кишечника залізо, у комплексі з трансферином (залізотранспортний білок, який синтезується у печінці) переноситься до специфічних рецепторів еритробластів, клітин плаценти та гепатоцитів. Трансферин переносить залізо до мітохондрії еритробластів, де він включається до складу протопорфіринів IX, необхідних для синтезу гему. Потім трансферин (період напіврозпаду у плазмі становить 8 днів) вивільняється для подальшої реутилізації. Синтез трансферину підвищується при дефіциті заліза, але знижується при будь-яких хронічних захворюваннях.

Залізо, яке не використовується для еритропоезу, переноситься за допомогою трансферину до пулу зберігання; залізо зберігається у 2-х формах:

- феритин
- гемосидерин

Найбільш важливим є феритин (гетерогенна група білків, що оточує серцевину, що складається із заліза), який є розчинною та активною запасною фракцією, що накопичується в печінці (у гепатоцитах), кістковому мозку та селезінці (в макрофагах), в еритроцитах та в сироватці. Залізо, яке зберігається у феритині, легко доступне для будь-яких потреб організму. Рівень циркулюючого

(сироваткового) феритину відповідає його запасам в організмі (1 нг/мл у сироватці = 8 мг заліза в пулах, що запасують).

Другим джерелом накопичення заліза є гемосидерин, який малорозчинний і зберігається в основному в печінці (у клітинах Купфера) та в кістковому мозку (у макрофагах).

Оскільки абсорбція заліза обмежена, організм зберігає та реутилізує залізо. Трансферин зв'язує та повертає до рециркуляції залізо, яке вивільняється при старінні еритроцитів у процесі їхнього фагоцитозу мононуклеарними фагоцитами. Цей механізм забезпечує близько 97% добової потреби у залізі (близько 2,5 мг заліза).

На процеси метаболізму заліза і процес кровотворення загалом впливають мікроелементів (Mn, Cu і Co), які з Fe відносять до мікроелементів «кровотворного комплексу» :

1. Марганець у біологічних системах присутній у вигляді іонів Mn^{2+} або його комплексів з білками, нуклеїновими кислотами та амінокислотами. Хоча ці комплекси через великий радіус катіону Mn^{2+} зазвичай мало стійкі, вони сприяють активації великої кількості ферментів різних класів: трансфераз, гідролаз, ізомераз. Іони Mn^{2+} стабілізують конформацію нуклеїнових кислот, беруть участь у процесах реплікації ДНК, синтезі РНК та білка. Таким чином, біогенна функція іонів марганцю має широкий спектр: впливає на кровотворення, утворення кісток, мінеральний обмін, зростання, розмноження та деякі інші функції. Ще одна особливість іона Mn^{2+} – універсальність, оскільки він може виконувати каталітичну функцію подібно до Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , але в той же час діяти подібно до Mg^{2+} та Ca^{2+} . Катіон Mn^{3+} разом із Fe^{3+} входить до складу трансферину, супероксиддисмутази та кислотної фосфатази, тобто. до складу типових металопротеїнів.

2. Кобальт в організмі в основному міститься у вітаміні В12 який є складним азотовмісним органічним комплексом Co^{3+} з координаційним числом, рівним шести. Вітамін В12 необхідний для нормального кровотворення та дозрівання еритроцитів, синтезу амінокислот, білків, РНК, ДНК та інших сполук, без яких нормальний розвиток організму неможливий.

3. Мідь в організмі міститься у складі специфічного білка плазми – церулоплазміну {ЦПСu²⁺}. Церулоплазмін каталізує окислення Fe²⁺ Fe³⁺, беручи участь тим самим безпосередньо в кровотворенні.

Дефіцит міді може спричинити руйнування еритроцитів. Ефективність дії мікроелементів, зокрема марганцю значно підвищується в комплексі з іншими такими мікроелементами як: мідь, кобальт, залізо, що дозволяє віднести їх до мікроелементів кровотворного комплексу.

З'єднання заліза, які можуть використовуватися у складі лікарських препаратів повинні мати хорошу розчинність, великий вміст елементарного заліза і малу токсичність.

ОЦІНКА ТИПОВИХ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ЛЕЙКОПОЕЗУ

Стислі відомості про фізіологічну роль окремих видів лейкоцитів:

нейтрофіли – основна функція нейтрофілів – проникнення в тканини організму з крові та знищення патогенних мікроорганізмів шляхом їх фагоцитозу; залежно від ступеня зрілості та форми ядра в периферичній крові виділяють молоді нейтрофіли - паличкоядерні (юні або метамієлоцити, мієлоцити, промієлоцити молоді) та сегментоядерні (зрілі) нейтрофіли.

У цитоплазмі нейротфілів є специфічні (первинні та вторинні) та неспецифічні гранули.

До складу первинних специфічних гранул входять:

- мієлопероксидаза (каталізує утворення хлорноватистої кислоти, яка має токсичні властивості для бактерій та клітин);
- лізоцим (руйнує пептидоглікани клітинної стінки бактерій);
- катіонні білки (формують водні канали в мембранах, що призводить до лізису клітини).

До складу вторинних специфічних гранул входять:

- катіонні білки (формують водні канали в мембранах, що призводить до лізису клітини);
- лужна фосфатаза (відщеплює фосфатні групи від різних субстратів, бере участь у трансфосфорилуванні);
- фагоцитин (руйнує мембрани);

- лактоферин (позбавляє проліферуючі бактерії заліза та залізовмісних факторів росту);
- білок, що зв'язує вітамін В12 (зв'язує вітамін В12, необхідний для проліферації бактерій);
- лізоцим (руйнує пептидоглікани клітинної стінки бактерій);
- колагеназа (розщеплює колаген).

До складу неспецифічних гранул (лізосом) входять:

- кислі та нейтральні протеїнази;
- катепсина (розщеплюють білки, руйнують бактерії);
- еластаза (руйнує еластин);
- колагеназа (руйнує колаген);
- катіонні білки (формують водні канали в мембранах, що призводить до лізису клітини).

При фагоцитозі фагоцитарна вакуоль спочатку зливається зі специфічними гранулами, а потім комплекс «фагосома-специфічна гранула» зливається з неспецифічними гранулами, тобто з лізосомами.

На цитомембрані нейтрофілів є рецептори для компонента комплементу С3b, Fc-рецептори для IgG, а також рецептори для медіаторів імунітету та біологічно активних речовин (БАВ).

еозинофіли - володіють фагоцитарними властивостями, але цю властивість використовують передусім для участі в алергічному процесі. Вони фагоцитують комплекс антиген-антитіло з утворенням, переважно, Ig E, так як експресують Fc-рецептори, специфічні для Ig E. Еозинофіли здатні прикріплюватися до мембрани паразитів та пошкоджувати її шляхом локального вивільнення основного (лужного) білка, який міститься у специфічних гранулах.

базофіли – вид лейкоцитів, що беруть участь в алергічних реакціях; підвищення кількості цих клітин зустрічається при різних алергічних реакціях, хронічних та вірусних інфекціях, і разом з еозинофілією може бути ознакою хронічного мієлолейкозу; специфічні гранули базофілів містять гепарин і гістамін (аналогічні опасистим клітинам сполучної тканини) і при при дегрануляції ініціюють розвиток анафілактичної реакції реактинового типу (анафілактичний

шок).

лімфоцити – є основними клітинами імунної системи для формування гуморального або клітинного імунітету:

-В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини, які виробляють антитіла (імуноглобуліни).

-Т-хелпери - сприяють проліферації та диференціювання В-лімфоцитів та Т-лімфоцитів (кілерів, супресорів, пам'яті, природних кілерів).

-Т-кілери мають цитотоксичність, тобто. вбивають чужорідні та ракові клітини, віруси, найпростіших.

-Т-супресори пригнічують проліферацію та диференціювання Т-кілерів, пам'яті, хелперів.

-Т-пам'яті зберігають інформацію про антигени, що потрапляють в організм.

-Т-лімфоцити синтезують активні речовини, включаючи інтерферон.

-Природні кілери - мають цитотоксичність по відношенню до чужорідних і ракових клітин, вірусів та ін.

моноцити – найбільші клітини серед лейкоцитів, що не містять гранул; беруть участь у формуванні та регуляції імунної відповіді, виконуючи функцію презентації антигену лімфоцитам та будучи джерелом біологічно активних речовин, у тому числі регуляторних цитокінів; мають здатність до локальної диференціювання - є попередниками макрофагів (в які перетворюються після виходу з кров'яного русла) - макрофаги здатні поглинути до 100 мікробів, тоді як нейтрофіли - лише 20-30; вони з'являються в осередку запалення після нейтрофілів і виявляють максимум активності в кислому середовищі, в якому нейтрофіли втрачають свою активність.

Типові порушення системи лейкоцитів представляють зміни вмісту та якісного складу лейкоцитів крові та кісткового мозку у вигляді симптомів та синдромів (лейкоцитозів, лейкопеній, агранулоцитозів, лейкемоїдних реакцій, панмієлофтизу та ін.). Діагностичними гематологічними критеріями оцінки типових порушень системи лейкоцитів є показники периферичної крові: 1. кількість лейкоцитів в одиниці об'єму крові; 2. абсолютний та відносний (відсотковий) вміст окремих видів лейкоцитів; 3. стан лейкоцитарної формули

(ЛФ); 4. наявність та види ядерних зрушень нейтрофілів, що традиційно називаються зрушеннями лейкоцитарної формули; 5. індекс ядерного зсуву нейтрофілів (ІЯЗ), що вказує на характер ядерного зсуву нейтрофілів; якісні порушення лейкоцитів периферичної крові та кісткового мозку (наявність бластних форм, патологічних форм лейкоцитів), які є діагностичними ознаками певних типів порушень системи лейкоцитів.

Швидкість появи нейтрофільного лейкоцитозу можлива, перш за все, за рахунок екстреної мобілізації клітинних резервів (депо клітин) - судинного і кістковомозкового. Стимулом для формування перерозподільного лейкоцитозу можуть бути нервова та фізична напруга, прийом їжі (травний лейкоцитоз), больові синдроми різної локалізації. При запальних інфекційних захворюваннях резерви зрілих нейтрофілів виснажуються, і поступово формується істинний кістковомозковий проліферативний нейтрофільний лейкоцитоз, що характеризується тривалістю, ядерним зрушенням нейтрофілів вліво, часто супутнім збільшенням ШОЕ.

Стимулюють стресорний перерозподільний лейкоцитоз адреналін та кортикостероїди. Вважають, що адреналін мобілізує переважно пристінковий судинний пул депонованих зрілих нейтрофілів, а кортикостероїди – їх кістковомозкові резерви. При тяжких запальних та гнійно-септичних захворюваннях якщо картина крові не супроводжується вираженим реактивним лейкоцитозом з регенеративним ядерним зрушенням вліво, а поєднується з лейкопенією та великою кількістю тільки паличкоядерних нейтрофілів (дегенеративний) ядерний зсув - це прогностично несприятливо. Лейкопенія спостерігається при парасимпатикотонії (гіпергідроз, розлитий червоний дермографізм, схильність до брадикардії, артеріальна гіпотонія). У цьому випадку в походженні лейкопеній допускають участь перерозподільних механізмів, коли зрілі нейтрофіли надмірно накопичуються в кулі клітин у судинах внутрішніх органів.

Для оцінювання порушень лейкопоезу використовуються нижчезазначені лабораторні показники (лейкоцитарні індекси):

LYM% (LY%) (lymphocyte) - відносний (%) вміст (норма 25-40%)

лімфоцитів.

LYM# (LY#) (lymphocyte) - абсолютний вміст (норма 1,2-3,0 х/л або 1,2-3,0 х/мкл) лімфоцитів.

MXD% (MID%) - відносний (%) вміст суміші (норма 5-10%) моноцитів, базофілів та еозинофілів.

MXD# (MID#) - абсолютний вміст суміші (норма 0,2-0,8 х/л) моноцитів, базофілів та еозинофілів.

NEUT% (NE%) (neutrophils) - відносний (%) вміст нейтрофілів.

NEUT# (NE#) (neutrophils) - абсолютний вміст нейтрофілів.

MON% (MO%) (monocyte) - відносний (%) вміст моноцитів (норма 4-11%).

MON# (MO#) (monocyte) - абсолютний вміст моноцитів (норма 0,1-0,6 кл/л).

EO% – відносний (%) вміст еозинофілів.

EO# - абсолютний вміст еозинофілів.

BA% - відносний (%) вміст базофілів.

BA# - абсолютний вміст базофілів.

IMM% – відносний (%) вміст незрілих гранулоцитів.

IMM# - абсолютний вміст незрілих гранулоцитів.

ATL% - відносний (%) вміст атипових лімфоцитів.

ATL# - абсолютний вміст атипових лімфоцитів.

GR% (GRAN%) – відносний (%) вміст (норма 47-72%) гранулоцитів.

GR# (GRAN#) - абсолютний вміст (норма 1,2-6,8 х/л або 1,2-6,8 х/мкл) гранулоцитів.

Якщо ми підозрюємо ГЕЛЬМІНТОЗ або АЛЕРГІЮ важлива абсолютна кількість клітин, а не еозинофіли в %

BAS%-відносна кількість базофілів ~ 0 - 1%

BAS# - абсолютна кількість базофілів ~ до $0,1 \times 10^9/л$

Лейкоцитарна формула - відсоткове співвідношення різних видів лейкоцитів, що визначається при підрахунку їх у забарвленому мазку крові під мікроскопом. Структуру лейкоцитарної формули ще 1911 р. запропонував німецький гематолог Віктор Шиллінг (1883–1960). Різні форми лейкоцитів у дорослих розподіляються у відомих співвідношеннях: базофілів 0-1%,

еозинофілів 0,5-5%, паличкоядерних нейтрофілів 1-6% (за деякими даними до 10%), сегментоядерних 47-72%, лімфоцитів (за деякими даними до 45%), моноцитів 3-11% (до 15%). В абсолютних величинах в 1 мкл крові міститься базофіли 0–65, еозинофіли 20–300, паличкоядерні нейтрофіли 40–300, сегментоядерні 2000–5500, лімфоцити 1200–3000, моноцити 90. У дитини першого року життя у лейкоцитарній формулі переважають лімфоцити. Кількість лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів вирівнюється до 5-7 років. У дітей шкільного віку лейкоцитарна формула поступово наближається до такої у дорослих.

Коли ми говоримо про показники лейкоцитарної формули, важливо оцінювати абсолютну кількість клітин, а не %.

Існує поняття, як зсув лейкограми ліворуч та праворуч. Інтерпретація зсуву ліворуч або праворуч стосується тільки клітин **нейтрофільного** ряду.

Зсув лейкограми ліворуч означає, що у крові з'являються молоді, «незрілі» нейтрофіли, які у нормі присутні лише у кістковому мозку. Подібний зсув свідчить про напруженість й інтенсивність запальної реакції: чим більш виражений зсув (вищий рівень юних і паличкоядерних нейтрофілів), тим більш інтенсивний перебіг має запальний процес. Слабкий зсув формули нейтрофілів ліворуч при масивній бактеріальній інфекції (наприклад, пневмонії) свідчить про наявність імунних дефектів і є показанням для імунологічного обстеження пацієнтів.

Базофільна зернистість (токсична зернистість) характерна при вираженій інтоксикації організму продуктами запальної реакції, мікробними токсинами і свідчить про загрозу зриву компенсаторних механізмів. Поява зазначеної зернистості часто супроводжується зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, послабленням їх адгезійних властивостей. Базофільна зернистість, як правило, формується на фоні високого нейтрофільозу й глибокого зсуву формули нейтрофілів ліворуч (тобто на фоні досить інтенсивної запальної відповіді). Отже, поява базофільної зернистості нейтрофілів свідчить про необхідність проведення додаткових дезінтоксикаційних заходів для усунення метаболічної імуносупресії.

Цитоплазма еозинофілів з її характерною зернистістю містить великий

основний та катіонний білки, численні ферменти – гістаміназу, арилсульфатазу, фосфоліпазу, пероксидазу та ін. Це визначає регулюючу участь еозинофілів у багатьох патологічних процесах - алергії, запаленні, обмеження активності паразитів та ін. Разом з тим, тривала гіпереозинофілія призводить до пошкодження стінок судин (васкулітів) та власних тканин організму (еозинофільні міокардити, гострі та хронічні пневмонії, ураження шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, ЦНС, опорно-рухового апарату, шкірних покривів та слизових оболонок). Еозинофілія формується за рахунок гіперпродукції цих клітин у кістковому мозку та інтенсивного їх виходу з тканин. Серед стимуляторів цього процесу виділяють інтерлейкіни 3 та 5.

Зсув лейкограми праворуч – зменшення нормальної кількості паличкоядерних нейтрофілів (нормальний рівень паличкоядерних клітин 2–4 %) та збільшення числа сегментоядерних нейтрофілів з гіперсегментованими ядрами. Зсув формули нейтрофілів праворуч свідчить про гіпорегенераторний стан кісткового мозку і спостерігається в дебюті гіпопластичної анемії променевої або аутоімунної природи, а також при дефіциті вітаміну В12. Гіперсегментація ядер (більше 2-5 сегментів в нормі) сегментоядерних нейтрофілів є ознакою дегенеративних змін нейтрофілів і свідчить про підвищену фрагментацію хроматину клітин дистрофічного генезу і спостерігається при порушеннях дозрівання попередників нейтрофілів (зокрема, при дефіциті вітаміну В 12 або інтоксикаційному пригніченні мієлопоезу). Розвиток значної базофілії у співдружності з еозинофілією, при хронічному мієлолейкозі («еозинофільно-базофільна асоціація») - прогностично несприятлива ознака, що провіщає бластний криз.

У клінічній практиці лейкограма має велике значення, тому що при будь-яких змінах в організмі відсотковий вміст одних видів клітин білої крові збільшується або зменшується за рахунок збільшення або зменшення тієї чи іншої ступеня інших. За даними лейкограми можна судити про перебіг патологічного процесу, появу ускладнень та прогнозувати результат хвороби. Дані лейкограми необхідно порівнювати з клінічним проявом хвороби.

Абсолютні та відносні лейкоцитози та лейкопенії, їх оцінка

Абсолютний вміст лейкоцитів того чи іншого виду визначається при обчисленні вказаного у лейкоцитарній формулі відсотка від загальної кількості лейкоцитів. Поняття абсолютний і відносний «-цитоз» і «-пенія» збігаються лише в тому випадку, якщо відсотковий зміст лейкоцитів, що цікавить нас, і загальна кількість лейкоцитів змінюються односпрямовано (відповідно збільшуються ↑↑ або зменшуються ↓↓) і не збігаються, якщо ці показники змінюються різноспрямовано (відповідно ↑↓ або ↓↑).

Однак при виражених гематологічних порушеннях можлива наявність діаметрально протилежних типових порушень: як абсолютної нейтрофілії, так і абсолютної лімфопенії при вираженому лейкоцитозі. Така незбалансованість лейкоцитарної формули свідчить про особливу тяжкість стану хворого.

Оцінка відхилень від норми абсолютного вмісту лейкоцитів у крові

Вид лейкоцитів	Збільшення	Зниження
Нейтрофіли: мієлоцити, метамієлоцити, сегментоядерні паличкоядерні	> 6,0x10 ⁹ /л абс. нейтрофілія	<2,0x10 ⁹ /л абс.нейтропенія
Базофіли	>0,09x10 ⁹ /л абс. базофілія	
Еозинофіли	>0,3x10 ⁹ /л абс. еозинофілія	<0,02x10 ⁹ /л абс.еозинопенія
Лімфоцити	>3,0x10 ⁹ /л абс. лімфоцитоз	<1,2x10 ⁹ /л абс.лімфоцитопенія
Моноцити	>0,6x10 ⁹ /л абс. моноцитоз	<0,09x10 ⁹ /л абс.моноцитопенія

Алгоритм оцінки зрушень лейкоцитарної формули

Зрушення лейкоцитарної формули ліворуч

Виявлення в крові несеgmentованих форм нейтрофілів: мієлоцитів та/або метамієлоцитів (юних), а також збільшення відсоткового вмісту паличкоядерних форм нейтрофілів є ядерним зсувом нейтрофілів ліворуч, традиційно використовується термін зсув лейкоцитарної формули (ЛФ) ліворуч. Розрізняють такі види зсуву лейкоцитарної формули ліворуч: регенеративний, гіпорегенеративний, гіперрегенеративний, дегенеративний, регенеративно-дегенеративний.

Регенеративний: поява в помірній кількості (більше 1%) метамієлоцитів та помірне збільшення відсоткового вмісту паличкоядерних при вираженому лейкоцитозі (~12-20x10⁹/л) з абсолютною нейтрофілією та відсутністю у крові

патологічних форм нейтрофілів. При цьому лейкоцитарна формула залишається збалансованою, у кістковому мозку має місце стимуляція мієлопоезу. Є сприятливим у прогностичному відношенні ознакою, що вказує на високий рівень резистентності організму, наприклад, у боротьбі зі збудниками гострого гнійного процесу, критерієм гостроти процесу.

Гіперрегенеративний: високий процентний вміст мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів при значно вираженому лейкоцитозі ($\sim 30-50 \times 10^9/\text{л}$) з абсолютною нейтрофілією та наявністю у крові патологічних форм нейтрофілів; лейкоцитарна формула не збалансована; у кістковому мозку надмірна стимуляція мієлопоезу. Даний вид зсуву є вкрай несприятливим прогностичним ознакою, що вказує на особливу тяжкість стану хворого: можливі септичні ускладнення в динаміці гнійного процесу, розвиток ендотоксемії, ДВЗ-синдрому, що вимагають проведення інтенсивних лікувальних заходів для врятування життя хворого. Гіперрегенеративний зсув, що виявляється при лейкемоїдних реакціях мієлоїдного типу, називають лейкемоїдним гіперрегенеративним зсувом. При цьому в крові можуть виявлятися нормальні (а не пухлинні) мієлобласти, більш високий вміст мієлоцитів, поява значної кількості промієлоцитів (при промієлоцитарній лейкемоїдній реакції), а сумарна кількість лейкоцитів може бути вищою за $50 \times 10^9/\text{л}$. Такий гіперактивний стан мієлопоезу особливо небезпечний подальшим виснаженням кісткового мозку та розвитком кістковомозкової недостатності. Гіперрегенеративний зсув, що виявляється при хронічних мієлолейкозах у стадії акселерації, називають лейкемічним гіперрегенеративним зсувом ліворуч. При цьому вміст лейкоцитів може бути надмірно високим ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), а мієлобласти та численні гранулоцити, що дозрівають – атипові, т.к. є лейкозними клітинами. У кістковому мозку – пухлинна гіперплазія мієлоїдних паростків.

Гіпорегенеративний (простий): незначне збільшення в крові вмісту паличкоядерних нейтрофілів (до 10%) без появи мієлоцитів та метамієлоцитів при помірному лейкоцитозі ($\sim 10-12 \times 10^9/\text{л}$) з абсолютною нейтрофілією та відсутністю; лейкоцитарна формула не зовсім збалансована; у кістковому мозку рівень мієлопоезу нормальний або незначно підвищений. Може спостерігатися

при неважких гнійних процесах або загостреннях хронічних процесів із сприятливим прогнозом. Вказує на незначне зниження резистентності організму.

Дегенеративний: значне збільшення в крові паличкоядерних форм нейтрофілів (> 10%) без появи мієлоцитів та метамієлоцитів при зниженій або нормальній кількості сумарних лейкоцитів з абсолютною нейтропенією (або нормальним вмістом нейтрофілів), з наявністю в крові дегенеративних форм паличко; лейкоцитарна формула не збалансована. У зв'язку з «недозріванням» паличкоядерних форм нейтрофілів у сегментоядерні даний вид зсуву є проявом порушення гранулопоезу частіше при зниженні рівня мієлопоезу в кістковому мозку, що свідчить про тяжкість і тривалість захворювання. У прогностичному відношенні несприятлива ознака.

Регенеративно-дегенеративний: переважне, значне збільшення паличкоядерних нейтрофілів з можливою появою метамієлоцитів, іноді поодиноких мієлоцитів, при помірному або вираженому лейкоцитозі (~ 10-20x10⁹/л) з абсолютною нейтрофілією та обов'язковою наявністю; лейкоцитарна формула розбалансована; рівень активності мієлопоезу збільшений з подальшим його пригніченням. Цей вид зсуву ліворуч може відображати обтяження стану хворого на гострий гнійний процес у зв'язку з генералізацією процесу та розвитком інтоксикації при зниженні резистентності організму до збудників інфекції. У прогностичному відношенні несприятлива ознака динаміки перебігу захворювання.

Зсув лейкоцитарної формули праворуч

Зсув лейкоцитарної формули вправо - характеризується повною відсутністю в крові несегментованих форм нейтрофілів або значним їх зниженням (до 1% паличкоядерних) поряд з обов'язковою наявністю в крові старіючих-гіперсегментованих (гігантських) дегенеративних форм нейтрофілів на тлі вираженої. Ядерний зсув нейтрофілів вправо вказує на первинне (без попередньої стимуляції) придушення мієлопоезу, що проявляється анемією, гранулоцитопенією та тромбоцитопенією. При цьому еритропоез йде за мегалобластичним типом (мегалобластична анемія). Ядерний зсув нейтрофілів

вправо характерний для анемії Аддісона - Бірмера (перніціозної анемії) і є несприятливим прогностичним ознакою.

Оцінка індекса ядерного зсуву нейтрофілів

Індекс ядерного зсуву (ІЯЗ) – є відношенням % вмісту несегментованих форм нейтрофілів до % вмісту сегментоядерних нейтрофілів. Цей показник є достовірною інформацією про стан мієлопоезу, зокрема нейтропоезу. Він має діагностичне значення визначення ядерного зсуву нейтрофілів ліворуч чи праворуч. Ядерний зсув ліворуч – збільшення у крові молодих форм нейтрофілів (мієлоцитів, метамієлоцитів, п/ядерних нейтрофілів)

Залежність характеру та виду ядерних зрушень нейтрофілів від значення величин ІЯЗ

Величини ІЯЗ	Назви зсувів	Рівень активності мієлопоезу (гранулоцитопоезу)
N (0,05–0,1)	–	нормальний
<0,05	праворуч	первинно пригнічений
> 0,1 - <1,0	регенеративний ліворуч гіпорегенеративний ліворуч регенеративно- дегенеративний ліворуч дегенеративний ліворуч	збільшений незначно збільшений абонормальний збільшений не збільшений
≈ 1,0	гіперрегенеративний ліворуч	надзвичайно виражена стимуляція мієлопоезу

У відповідності до таблиці значення ІЯЗ можуть бути диференціальними ознаками ядерного зсуву ЛФ ліворуч (при ІЯЗ > 0,08); вправо (при ІЯЗ < 0,06) і часто гіперрегенеративного ядерного зсуву ЛФ ліворуч. Однак, при інших видах зсуву ЛФ ліворуч: регенеративному, гіпорегенеративному, дегенеративному, регенеративно-дегенеративному – показники ІЯЗ, як правило, достовірно не відрізняються, тому не можуть бути діагностичним критерієм визначення виду ядерного зсуву нейтрофілів ліворуч. Таким чином, у встановленні виду зсуву ЛФ ліворуч вирішальну роль відіграє кількісне співвідношення (відсотковий вміст) нейтрофілів певної стадії клітинної диференціювання в ядерній формулі нейтрофілів.

Лейкопенія - це патологічний стан, що характеризується зниженням лейкоцитів у крові менше $4 \times 10^9/\text{л}$ (WBC, $< 4000/\text{mL}$), включаючи всі клітини лейкоцитарної формули (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити, базофіли).

Залежно від кількості нейтрофілів у периферичній крові виділяють чотири ступені тяжкості нейтропенії:

I ступінь - кількість нейтрофілів в 1 мкл крові дорівнює 2000-1500.

II ступінь - кількість нейтрофілів в 1 мкл крові дорівнює 1500-1000.

III ступінь - кількість нейтрофілів в 1 мкл крові дорівнює 1000-500.

IV ступінь – кількість нейтрофілів на 1 мкл крові менше 500.

Лейкопенія буває:

- абсолютна (зменшення абсолютного числа окремих видів лейкоцитів) і відносна (зменшення процентного вмісту окремих видів лейкоцитів за рахунок збільшення інших їх видів);

- фізіологічна і патологічна.

При фізіологічній (конституціональній нешкідливій лейкопенії) вміст лейкоцитів не перевищує $2 \times 10^9/\text{л}$ при відсутності ознак придушення лейкопоезу або імунодефіциту. Фізіологічною є перерозподільна лейкопенія, що виникає при переміщенні значної частини лейкоцитів у будь ділянки судинного русла.

Патологічні лейкопенії бувають первинні (вроджені, спадкові) та вторинні (набуті).

До первинних лейкопеній (головним чином до нейтропеній) відносяться лейкопенії при синдромах "ледачих" лейкоцитів і Чедіака - Хигаси, а також сімейні нейтропенії, хронічна гранулематозна хвороба тощо.

Набуті лейкопенії. Лейкопенія може протікати як з рівномірним, так і з переважним зниженням окремих форм лейкоцитів (нейтро-, еозино-, лімфо-, моноцитопенія) і мати абсолютний та відносний характер.

За патогенезом розрізняють: а) лейкопенії, обумовлені порушенням надходження лейкоцитів з червоного кісткового мозку в кров; б) лейкопенії, зв'язані із скороченням часу перебування лейкоцитів у периферичній крові; в) перерозподільні лейкопенії

Механізми розвитку лейкопеній, зв'язаних з порушеннями надходження лейкоцитів з червоного кісткового мозку в кров :

1) Ушкодження кровотворних клітин. Виділяють 3-и основних механізми: а) цитолітичний - зв'язаний з дією на клітини іонізуючої радіації, цитостатичних 5 препаратів, імунних факторів (антитіл, Т-лімфоцитів); б) антиметаболічний – обумовлюється дією агентів, які втручаються в обмін пуринових і піримідинових основ, порушуючи при цьому процеси поділу стовбурових клітин, наприклад, деякі протипухлинні препарати і антибіотики (левоміцетин); в) ідіосинкразійний - реалізується при повторному введенні лікарських препаратів, чутливість організму до яких підвищена (ідіосинкразія).

2) Порушення мітозу - неефективний лейкопоез. Найчастіше його причиною є: а) дефіцит необхідних для клітинного поділу речовин (вітаміну В12, фолієвої кислоти); б) порушення регуляції мітозу - дефіцит лейкопоетинів.

3) Порушення дозрівання лейкоцитів - зумовлюється генетично обумовленими дефектами як самих кровотворних клітин (нейтропенія Костмана), так і клітин "мікрооточення", коли дозрівання клітин крові досягає визначеної стадії (наприклад, промієлоцитів) і зупиняється.

4) Порушення виходу лейкоцитів з червоного кісткового мозку в кров - часто зв'язане із генетичними дефектами рухливості лейкоцитів: синдром "ледачих лейкоцитів", нейтропенія "єменських євреїв".

Перерозподільні лейкопенії. В основі перерозподільних лейкопеній (частіше нейтропенії) лежить зменшення внутрішньосудинного пулу вільно циркулюючих лейкоцитів та збільшення кількості депонованих лейкоцитів у місцях фізіологічного та патологічного депонування крові. У зв'язку з цим очевидна можливість розвитку нейтропеній при шоці різного походження, колапсі, гемодіалізі, при запальних захворюваннях, при захворюваннях, що супроводжуються спленомегалією, невротичних станах. У ряді випадків перерозподільні лейкопенії можуть виникати при ознобі, фізичному навантаженні.

Видільна лейкопенія, як правило, обумовлена інтенсивною еміграцією лейкоцитів, посиленням їх елімінації із системного кровотоку в зону хронічного

запального процесу. У зв'язку з цим повторно розвивається недостатність внутрішньосудинного пулу циркулюючих лейкоцитів.

Лейкопенії, зумовлені зменшенням часу циркуляції лейкоцитів у судинному руслі. Найчастіше зумовлені імуноалергічними механізмами. При цій патології клітинами-мішенями для антитіл та імунних лімфоцитів стають зрілі нейтрофільні лейкоцити або їх попередники.

Гематологічні критерії оцінки агранулоцитозів та кістковомозкової недостатності

Гематологічні критерії оцінки агранулоцитозів: кількість нейтрофілів $<0,75 \times 10^9/\text{л}$, сумарна кількість лейкоцитів $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$. Тяжкість агранулоцитозу оцінюється ступенем вираженості абсолютної нейтропенії. Нейтропенія при агранулоцитозі може бути селективною (знижено вміст в одиниці об'єму крові лише гранулоцитів) та неселективною (поєднання нейтропенії з тромбоцитопенією, анемією). Вкрай тяжкий ступінь агранулоцитозу спостерігається при панмієлофтизі та апластичних анеміях.

Транзиторна нейтропенія новонароджених розвивається внаслідок двох причин: ізоімунізації матері чужорідними антигенами фетальних нейтрофільних лейкоцитів за аналогією з резусною хворобою та трансплацентарного пасажу IgG антитіл від матерів, які страждають на аутоімуунну нейтропенію.

В основі **мієлотоксичного** агранулоцитозу лежить пригнічення гранулоцитопоезу під впливом мієлотоксичного екзогенного фактора (цитостатичні препарати, іонізуюче випромінювання, аміназин). Аміназиновий агранулоцитоз вважається класичним мієлотоксичним агранулоцитозом. Незважаючи на різницю механізмів дії, кінцевий ефект зводиться до пригнічення клітинного метаболізму і, як наслідок, до пригнічення проліферативної активності гранулоцитарних елементів з розвитком гіпо-або аплазії гранулоцитопоезу. Характерними особливостями мієлотоксичного агранулоцитозу є: повільніший розвиток; відсутність ознак імунологічної сенсibiliзації проти ліків як гаптена або проти нейтрофілів; дозозалежний характер реакції; поєднання з анемією та тромбоцитопенією. Тяжкість мієлотоксичного агранулоцитозу залежать від рівня диференціювання клітин гранулоцитарного паростка, які стали точкою

застосування етіологічного фактора. Якщо страждають переважно родоначальні клітини, процес буде протікати важко, а гіпо- або аплазія гранулоцитарного паростка буде незворотною.

Імунний агранулоцитоз є синдромом низки самостійних захворювань, у яких передчасна загибель гранулоцитів обумовлена появою *антитіл*. Розрізняють два варіанти імунного агранулоцитозу: *аутоімунний* та *гаптеновий*.

Аутоімунний агранулоцитоз. При всіх цих аутоімунних захворюваннях та синдромах нейтрофіли стають об'єктами аутоалергії. Мішенями аутоантитіл стають різні антигени нейтрофілів: мієлопероксидаза, лактоферин, білки цитоскелета, компоненти хроматину та ін. Крім того, посилюється фагоцитоз нейтрофілів мононуклеарами в тканинах, селезінці та кістковому мозку. Клінічно це проявляється нейтропенією та зниженням фагоцитарного захисту. При аутоагресивних захворюваннях можливий також імунокомплексний механізм розвитку агранулоцитозу.

Гаптеновий агранулоцитоз (гетероімунний) розвивається як прояв гіперчутливості до ряду гаптенів, частіше на медикаменти, які здатні з'єднуватися в організмі з білком, ставати повноцінним антигеном і викликати утворення антитіл, що реагують з антигеном на поверхні гранулоцитів. До таких лікарських препаратів відносяться амідопірин, фенацетин, ацетилсаліцилова кислота, бутадіон, індометацин, ізоніазид, бісептол, метицилін, левамізол та ін.

Гетероімунні (гаптенові) нейтропенії найчастіше пов'язані з прийомом амідопірину та сульфаніламідів, рідше з прийомом ацетилсаліцилової кислоти, барбітуратів, індометацину, левамізолу, триметоприму, метициліну, ще рідше розвиваються після вірусних, особливо лімфоцитотропних (аденовірусна інфекція, інфекційний мононуклеоз та ін) інфекцій. Причиною гаптенової нейтропенії є гіперчутливість до деяких медикаментів або інших гаптенів, здатних з'єднуватися в організмі з білками гранулоцитів, утворюючи повний антиген і викликаючи утворення лейкоаглютининів (IgG) або лейколізинів (IgM, деякі субкласи IgG), які реагують з антигеном на поверхні лейкоцитів.

Слід зазначити, що у ряді випадків розвиток гаптенової нейтропенії може бути обумовлено не В-системою лімфоцитів і антилейкоцитарними антитілами, а

T-системою лімфоцитів, тобто розвиватись за механізмами реакцій гіперчутливості уповільненого (клітинного) типу.

Картина крові при гаптеновому агранулоцитозі характеризується ізольованим зникненням гранулоцитів та моноцитів. Інші елементи крові не зазнають суттєвих змін.

Гематологічні особливості агранулоцитозу

Вид агранулоцитозу	Рівень ураження	Картина крові
Мієлотоксичний	Ураження стовбурових клітин кісткового мозку (попередників мієлопоезу) різного генезу.	Ураження трьох паростків мієлопоезу: еритропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія
Імунний (аутоімунний)	Ураження диференційованих сегментоядерних нейтрофілів внаслідок аутоімунної агресії (антитілами до антигенів зрілих нейтрофілів або ліків-гаптенів) зі збереженням неушкодженими кістково-мозкових попередників мієлопоезу.	Важкий агранулоцитоз – крайній ступінь вираження нейтропенії або відсутність зрілих нейтрофілів. Анемія та тромбоцитопенія не виражені

Порівняльна характеристика аутоімунного (імунного) та мієлотоксичного агранулоцитозу

Ознака	аутоімунний (імунний)	мієлотоксичний
Рівень ушкодження клітин та механізм розвитку	частіше антитіла утворюються до зрілих клітин, якщо бере участь комплемент, йде комплексне імунне ушкодження, тобто утворення циркулюючих імунних комплексів	Гинуть переважно проліферуючі, ранні клітини. Зрілі клітини деякий час циркулюють у крові. Відбувається порушення внутрішньоклітинного метаболізму і проліферації клітин
Ураження паростків гемопоезу	антитіла спрямовані лише на нейтрофіли	Здебільше уражені три паростки (еритроцитарний, лімфоцитарний, тромбоцитарний)

Прояви гематологічних порушень при кістково-мозковій недостатності

Гематологічні порушення		Прояви
Анемія	Апластична анемія важкого ступеню	Анемічний синдром: блідість, Задишка, тахікардія, сонливість.
Нейтропенія, агранулоцитоз важкого і вкрай важкого ступеню		Інфекційний синдром (зниження резистентності до інфекцій): герпетичні ураження слизових оболонок, кандидози, пневмонії, сепсис.
Тромбоцитопенія		Геморагічний синдром: петехії, екхімози, геморагії, ДВС-синдром.
Панмієлофтіз (зрушення кісткового мозку): анемія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія		Поєднання анемічного, інфекційного, геморагічного синдромів. Важка інтоксикація.

Основні клініко-гематологічні ознаки порушень лейкопоезу при гемобластозах (лейкозах)

гострих лейкозів:

- велика кількість бластних клітин та їх перевага (понад 30 %, частіше 60–90 %);
- "лейкемічний провал" - зникнення проміжних форм клітин на тлі великої кількості бластів;
- одночасна наявність абазофілії та анеозинофілії;
- швидкопрогресуюча анемія.

хронічних лейкозів (ознаки самі, але з точністю до навпаки):

- невелика кількість бластних клітин або їх відсутність
- відсутність «лейкемічного провалу», тобто наявність проміжних форм клітин (промієлоцити та мієлоцити);
- базофільно-еозинофільна асоціація, тобто одночасна наявність базофілії та еозинофілії;
- повільно прогресуюча анемія зі збільшенням швидкості свого розвитку в період свого загострення.

Лейкемоїдні реакції, їх патогенетична характеристика та оцінка

Лейкемоїдні реакції (ЛР) - гіперреактивні, минуці стани кровотворної системи організму, що характеризуються вираженими змінами в кістковому мозку та периферичній крові, які нагадують такі при лейкозах за ступенем збільшення вмісту лейкоцитів (вище $50 \times 10^9/\text{л}$) або за морфологією клітин.

ЛР є реактивними, оборотними, і, певною мірою, функціональними станами кровотворного апарату, що виникають у відповідь на вплив будь-якого фактора, що ушкоджує. ЛР є одним з симптомів захворювань інфекційного, алергічного або пухлинного походження, носять тимчасовий характер і зникають після усунення причини, що їх викликала. Вони можуть стати симптомами таких захворювань як вітряна віспа, інфекційний мононуклеоз, аденовірусні інфекції, алергічний дерматит, колагенози, пухлини та багато інших.

Лейкемоїдні реакції мієлоїдного типу характеризуються картиною периферичної крові, що нагадує хронічний мієлолейкоз. Це найчастіший тип лейкемоїдних реакцій.

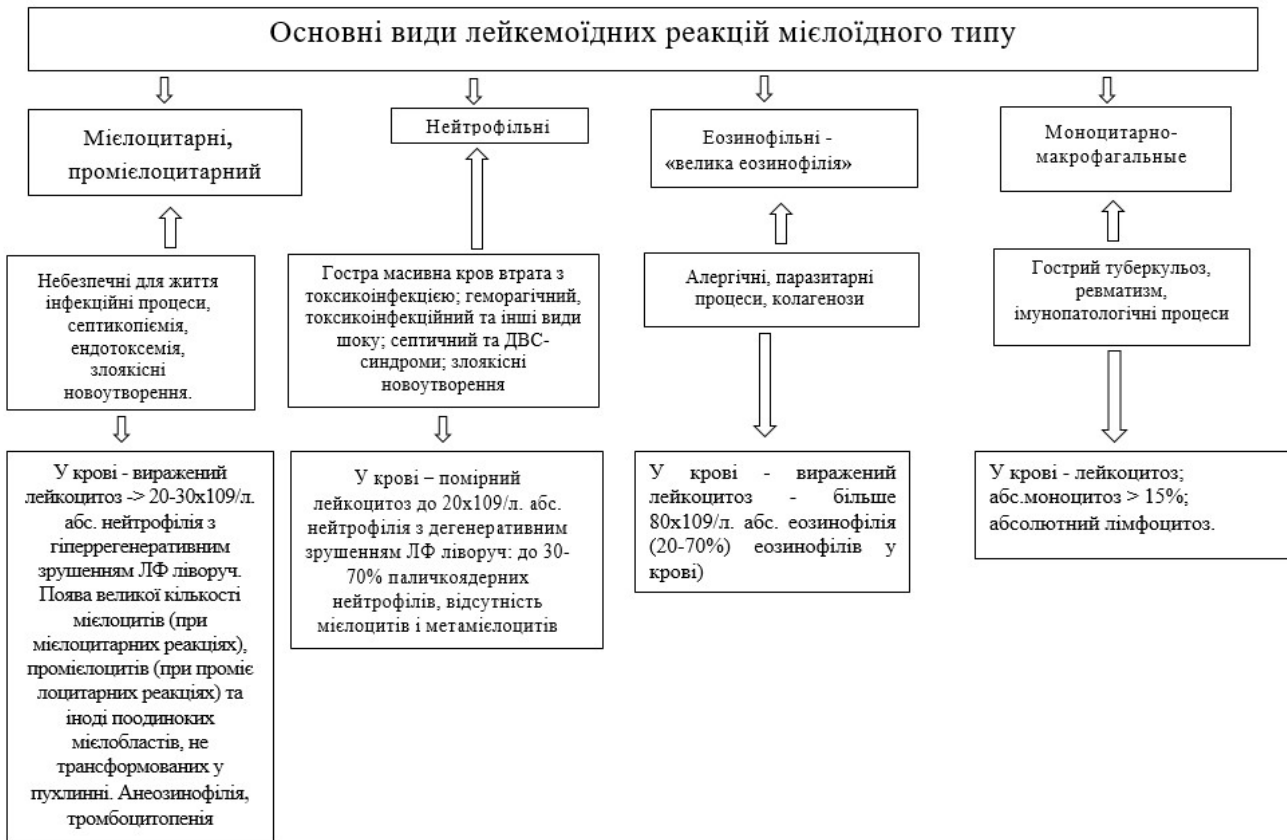
До таких реакцій відносяться промієлоцитарні, нейтрофільні зі зсувом вліво, реакції двох або трьох паростків мієлопоезу, моноцитарні та реактивні цитопенії –

лейко- та тромбоцитопенії. Наприклад, промієлоцитарні реакції можуть спостерігатися, наприклад, при агранулоцитозах. Також промієлоцитарні ЛР у кістковому мозку можуть бути обумовлені токсикоінфекцією, алергічним дерматитом у результаті прийому лікарських засобів та дією інших факторів.

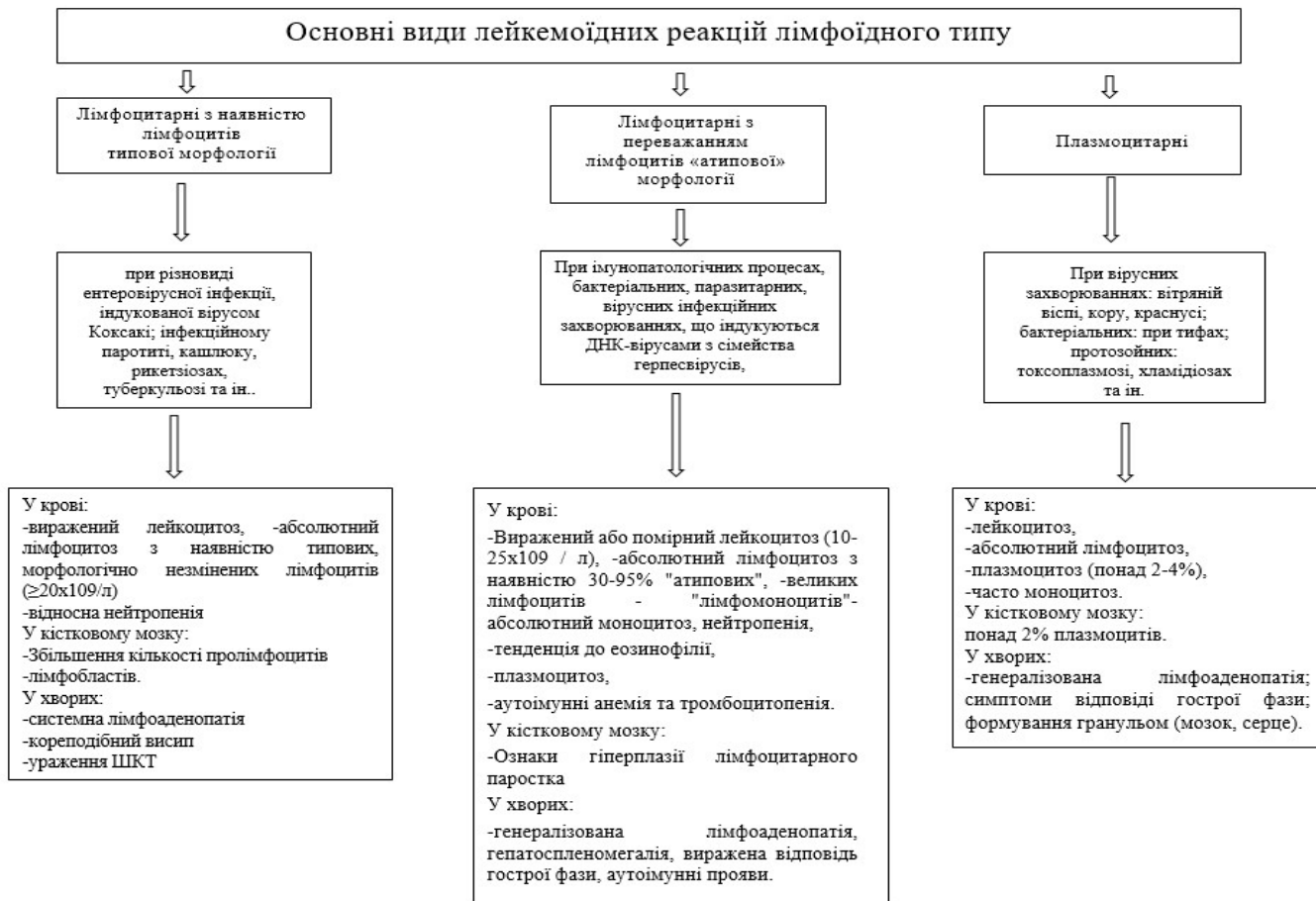
Однак відсутність геморагічного синдрому, характерного для гострого промієлоцитарного лейкозу, тромбоцитопенії, поліморфізму ядер промієлоцитів та їх зернистості дозволяють виключити цей діагноз.

До лейкемоїдних реакції лімфоїдного типу відносяться малосимптомний інфекційний лімфоцитоз, що нагадує за картиною крові хронічний лімфлейкоз, та інфекційний мононуклеоз.

Характеристика лейкомоїдних реакцій мієлоїдного типу



Характеристика лейкомоїдних реакцій лімфоїдного типу



Відмінності лейкемоїдних реакцій та лейкозів.

Критерии	Лейкемоидные реакции	Лейкозы
Причини	Збудники інфекцій біологічно активні речовини, що активують вихід формених елементів крові з органів гемопоезу. Стани, що ведуть до підвищеного споживання формених елементів крові. Різні імунопатологічні стани.	Етіологія не виявлена
Механізми розвитку	Активация проліферації нормальних клітин лейкопоетичної тканини.	Трансформація нормальної гемопоетичної клітини у пухлинну.
Прояви		
Кістковий мозок		
Цитологічні	Осередкова гіперплазія нормальних клітин лейкопоетичної тканини	Генералізована пухлинна гіперплазія клітин гемопоетичної тканини
Периферична кров.		
Бластні та молоді форми лейкоцитів	Завжди велика кількість.	Часто, але не завжди, підвищена кількість.
Дегенеративні зміни в нейтрофілах*	Як правило, значна кількість.	відсутні
<i>Hiatus leucetiscus</i>	відсутній	Характерний для гострих лейкозів
Базофільно-еозинофільна асоціація	відсутня	Характерна для хронічних лейкозів

* - Дегенеративні зміни лейкоцитів з'являються при деяких важких захворюваннях (гнійні процеси, анаеробні інфекції, гангренозний апендицит. Абсцеси та гостра дистрофія печінки, розпад тканин запального інфільтрату, пухлини та ін.) До них відносяться:

- **токсогенна зернистість нейтрофілів** – поява в цитоплазмі та ядрах нейтрофільних лейкоцитів великих зерен блакитного кольору, що виявляються при спеціальному забарвленні. Її поява є результатом виходу в периферичну кров незрілих гранулоцитів, що містять первинні гранули багаті білками, які мають бактерицидні властивості. Зростання її при гнійно-септичних захворюваннях вказує на прогресування патологічного процесу. В великій кількості токсична зернистість з'являється при розпаді інфільтратів, пухлин, після променевої терапії, при крупозній пневмонії, при розсмоктуванні запальних інфільтратів.

- **тільця Князькова-Деле** – великі блідо-блакитні грудочки різної форми у цитоплазмі;

- **зерна Амато** – невеликі округлі, овальні або схожі на кому утворення в цитоплазмі блідо-блакитного кольору з червоними або червоно-фіолетовими включеннями;

- **вакуолізація цитоплазми лейкоцитів** - пов'язана з жировою дегенерацією лейкоцитів та вимиванням жирових крапель при фіксації мазків крові спиртом, внаслідок чого з'являються вакуолі («прострілені» лейкоцити), має важливе діагностичне значення, що вказує на тяжкість захворювання або виражену інтоксикацію

- **Гіперсегментація ядер нейтрофілів** характеризується збільшенням кількості сегментів в ядрах нейтрофілів (7-10).

До дегенеративних змін лейкоцитів також належать: анізоцитоз лейкоцитів (різний розмір); хроматиноліз (хроматин ядра розмитий); цитоліз (частина ядра зруйнована); нуклеорексис (розрив ядра на частини); пікноз і фрагментація ядра.

ОЦІНКА ТИПОВИХ ПОРУШЕНЬ ТРОМБОЦИТОПОЕЗУ

Система тромбоцитів відіграє ключову роль у патогенезі гемостазу, у процесах структурнофункціонального та трофічного забезпечення ендотелію судин мікроциркуляторного русла, а також репарації ендотеліоцитів та гладком'язових клітин. Тромбоцити є важливими постачальниками для коагулянтних білків і потрібним каталізатором реакцій плазмової системи згортання крові. Типовими проявами кількісних порушень у системі тромбоцитів є **тромбоцитози** (*реактивне минуле поліклональне (непухлинне) збільшення вмісту в крові тромбоцитів $>450 \times 10^9/\text{л}$*), **тромбоцитопенії** (*зниження вмісту крові тромбоцитів $<150 \times 10^9/\text{л}$*) та **тромбоцитемії** (*неопластичне моноклональне стійке зростання вмісту тромбоцитів у крові (іноді до $1000 \times 10^{12}/\text{л}$), автономне від впливу тромбопоетичних цитокінів*).

Тромбоцитарні індекси (MPV, PDW, PCT) (автоматичне підрахування):

MPV (mean platelet volume) – середній обсяг тромбоцитів (норма 7-10 фл).

PDW - відносна ширина розподілу тромбоцитів за обсягом, показник гетерогенності тромбоцитів.

PCT (platelet crit) - тромбокрит (норма 0,108-0,282), частка (%) об'єму цільної крові, яку займає тромбоцити.

P-LCR – коефіцієнт великих тромбоцитів.

Ступінь кровоточивості пропорційна кількості тромбоцитів крові, особливо при порушеннях тромбоцитопоезу, що важливо для прогнозування геморагічного синдрому; а ступінь виразності тромбоцитозів є визначальною у розвитку тромботичного синдрому та його результату, що має знайти своє відображення в ув'язненні при аналізі гемограм.

Гематологічні та основні клініко-біохімічні критерії порушень системи гемостазу

Система гемостазу (згортаюча система крові) - це складна система гомеостазу, яка з одного боку підтримує кров у рідкому стані, забезпечуючи нормальне кровопостачання органів та тканин, а з іншого боку - зупиняє кровотечу та попереджає втрату крові з організму за рахунок підтримки

структурної цілісності стінок кровоносних судин та швидкого тромбоутворення при їх пошкодженні.

Реалізується гемостаз трьома взаємодіючими між собою структурними компонентами:

1. стінками кровоносних судин (насамперед їх інтимою (tunica intima),
2. клітинами крові,
- 3-плазмовими ферментними системами (згортаючою, фібринолітичною (плазмовою), калікреїнкініновою та ін.)

Тромбоцитарно-судинний гемостаз

Реалізується тісною взаємодією між собою внутрішньої оболонки кровоносних судин та тромбоцитів. Його можна назвати первинним, т.к. саме мікросудинам (діаметром до 100 мкм) та тромбоцитам належить провідна роль у зупинці кровотеч у мікроциркуляторному руслі.

Судинний компонент регуляції гемостазу обумовлений здатністю підтримувати спазм пошкоджених судин шляхом секреції (вивільнення) вазоактивних речовин – адреналіну, норадреналіну, серотоніну;

1. Ендотелій здатний утворювати та виділяти в кров потужний інгібітор агрегації тромбоцитів – простациклін,
2. Ендотелій продукує тканинний активатор фібринолізу,
3. Ендотелій не здатний до контактної активації системи згортання крові
4. Ендотелій створює антикоагулянтний потенціал на межі кров/тканину шляхом фіксації комплексу гепарин-антитромбін-III.
5. Ендотелій здатний видаляти з кровотоку активовані фактори зсідання крові.

При пошкодженні судин та оголенні субендотелію відбувається активація гемостазу різними шляхами:

1. виділення в кров тканинного тромбопластину (фактор III, апопротеїн III) та інших активаторів згортання, а також стимуляторів тромбоцитів – адреналіну, норадреналіну, АДФ,
2. контактна активація тромбоцитів колагеном та компонентами субендотелію (адгезія) та згортання крові (активація XII фактора),

3. продукція плазмових кофакторів адгезії та агрегації тромбоцитів (фактор Віллебранда та ін).

Також судинна стінка тісним чином взаємодіє з тромбоцитами.:

1. Внаслідок пошкодження кровеносних судин тромбоцити контактують із субендотелієм – в основному, з головним стимулятором адгезії – колагеном – набухають, утворюють відростки та приклеюються. Тривалість цієї фази 1-3 секунди. Для цього необхідні іони Ca^{2+} і синтезований в ендотелії білок - фактор Віллебранда (VIII, ФВ), а в тромбоцитах - мембранний глікопротеїн.
2. Відразу за адгезією відбувається швидка агрегація тромбоцитів на ділянку ушкодження – II фаза (десятки секунд), що призводить до швидкого зростання тромбу. Первинний стимул до агрегації дають колаген і ще більшою мірою АДФ, катехоламіни та серотонін, що виділяються із судинної стінки та зруйнованих тромбоцитів.
3. З тромбоцитів, що зазнали адгезії та агрегації, активно секретуються гранули з речовинами, що підсилюють процес агрегації та формують її другу хвилю: адреналін, норадреналін, серотонін, антигепариновий фактор
4. У результаті взаємодії тромбоцитарних і плазмових факторів у зоні гемостазу утворюється тромбін, малі дози якого різко посилюють і завершують процес агрегації і одночасно запускають згортання крові, внаслідок чого тромбоцитарний згусток набуває більшої щільності і піддається ретракції - III фаза.

Крім цього, у регуляції тромбоцитарного гемостазу важливу роль відіграють похідні арахідонової кислоти, що звільняється з мембранних фосфоліпідів тромбоцитів і судинної стінки внаслідок активації фосфоліпаз. Під впливом циклооксигенази утворюються простагландини, з їх у тромбоцитах під впливом тромбоксан-синтетази утворюється надзвичайно потужний агрегуючий агент – тромбоксан- A_2 .

Коагуляційний гемостаз

У процесі коагуляційного (вторинного) гемостазу на субендотелії на основі тромбоцитарного агрегату формується згусток крові, який на завершальній стадії піддається ущільненню (ретракції). Таким чином, первинна або тимчасова гемостатична пробка, що є пухким тромбоцитарним агрегатом, перетворюється на вторинну гемостатичну пробку (тромб), в якій тромбоцитарний агрегат консолидується фібрином і піддається додатковому ущільненню. Вторинний гемостаз забезпечує повну зупинку кровотечі з артеріол, артерій та вен.

Активації плазмової ланки гемостазу у венах за відсутності попередньої активації судинно-тромбоцитарного гемостазу сприяє гемодинамічна ситуація, що створюється поблизу венозних клапанів та в місцях біфуркацій із уповільненим турбулентним потоком крові.

Плазмові фактори (для позначення активованого фактора до цих цифр додається буква "a" або "f", якщо активним початком стає один з фрагментів фактора.):

I - фібриноген, що утворюється у всіх органах і тканинах, що мають систему фагоцитуючих мононуклеарів (більша частина в печінці), знаходиться в плазмі (вміст у плазмі 200-400 мг%), лімфі, КМ, транс-і ексудаті. Зменшується при хворобах печінки, менструаціях, збільшується при вагітності, інфекційних захворюваннях, запальних процесах, післяопераційний період). Є неактивною формою білка фібрину, перетворюється на фібрин під впливом тромбіну.

II - протромбін, що утворюється в системі фагоцитуючих мононуклеарів (найбільше в печінці, менше в інших органах) за участю вітаміну К, переходить в активну форму – тромбін

III - тканинний тромбопластин

IV - іони Ca^{2+}

V - плазмовий Ас-глобулін, проакцелерин, лабільний фактор

VI - сироватковий Ас-глобулін, акцелерин, активна форма V фактора

VII - проконвертин, стабільний фактор, що утворюється за участю вітаміну К у печінці

VIII - антигемофільний глобулін А (АГГА)

IX - плазмовий компонент тромбопластину, антигемофільний глобулін В, фактор Крістмаса, утворюється за участю вітаміну К

X - антигемофільний глобулін С, фактор Стюарта-Прауера, протромбіназ, утворюється за участю вітаміну К

XI - плазмовий попередник тромбопластину (ППТ), фактор Розенталя, утворюється за участю вітаміну К.

XII - фактор контакту, фактор Хагемана – після активації залишається на поверхні пошкодженої судини, що перешкоджає генералізації процесу зсідання крові; активує калікреїнову систему, систему комплементу та фібриноліз.

XIII - фібринстабілізуючий фактор (фібриназа, фібринолігаза, трансглутаміназа), утворюється в печінці

XIV - калікреїн

XV - кініноген

Одні з цих білків є протеазами (фактори II, VII, IX, X, XI, XII, XIII), інші – акцелераторами (прискорювачами) ферментних реакцій (фактори V та VIII), треті – кінцевим субстратом процесу (фактор I або фібриноген).

Синтез більшості факторів згортання, а також двох основних фізіологічних антикоагулянтів – протеїнів С та S – здійснюється паренхіматозними клітинами печінки – гепатоцитами. При цьому для того, щоб фактори II, VII, IX, X і протеїни С і S могли брати участь у гемостазі, вони повинні зазнати γ -карбоксилування вітаміном К-залежною карбоксилазою.

Таким чином, дефіцит вітаміну К або порушення білоксинтетичної функції печінки, безумовно, призводять до порушення гемостазу.

Етапи згортання крові

Перший етап каскадно-комплексної схеми згортання крові включає активацію коагуляційного гемостазу за внутрішнім та зовнішнім механізмами.

Внутрішній (контактний) механізм характеризується послідовною активацією факторів XII, XI, IX, VIII, X. Внаслідок пошкодження судинної стінки на поверхні тромбоцитарного агрегату утворюється комплекс із трьох білків – фактора XII (фактор Хагемана), плазмового прекалікреїну (ППК) та високомолекулярного кініно ВМК).

Після зв'язування з ВМК та калікреїном (утворюється з ППК під впливом ВМК) фактор XII перетворюється на активну протеазу - XIIa, яка взаємодіє з неактивним фактором XI на ФЛМ та активує його - утворюється фактор XIa. Далі фактор XIa комплексується з неактивним фактором IX та Ca²⁺ на ФЛМ, що в умовах допоміжної активації фактором VIIa супроводжується формуванням IXa, подальша взаємодія якого з активною формою фактора VIII-VIIIa (її освіта відбувається під дією тромбіну – IIa) та Ca²⁺ на ФЛМ призводить до активації фактора X.

Внутрішній механізм першого етапу зсідання протікає набагато повільніше, ніж зовнішній. Він визначається:

- часом згортання крові (5-11 хв у нормі);
- каоліновим часом – часом згортання рекальцифікованої цитратної плазми в умовах контактної (каолін) активації факторів XII та XI (77-116 с при використанні нефракціонованого каоліну та 60-98 с при застосуванні легкої фракції каоліну);
- активованим парціальним тромбопластиновим часом (АПТВ) – часом згортання рекальцифікованої цитратної плазми в умовах контактної (каолін) та фосфоліпідної (кефалін) активації факторів XII, XI, IX, VIII (у нормі відповідає 30-42 с).

Зовнішній механізм активації гемостазу передбачає наявність в крові зовнішнього (за звичайних умов не присутнього в крові) фактора III (тканинного фактора – ТФ, або тканинного тромбопластину), що вивільняється з ендотеліоцитів та гладком'язових клітин пошкоджених судин. Під його впливом відбувається активація фактора VII з утворенням VIIa. Реакція стимулюється слідовими кількостями плазмових протеїназ – IIa, VIIa, IXa, Xa, що циркулюють у крові. Взаємодія факторів III та VIIa на ФЛМ у присутності іонів Ca²⁺ супроводжується активацією фактора X з утворенням Xa.

Зовнішній механізм забезпечує фонове згортання крові. Ініціація зовнішнього шляху гемостазу протікає швидше (12-15 с) ніж внутрішнього механізму (30-42 с). Це призводить до формування базової кількості тромбіну,

достатньої для подальшої активації факторів внутрішнього каскаду
гемокоагуляції.

Функціональне значення та механізм дії плазмових факторів згортання крові

фактор	Місце утворення, вміст у плазмі	Фактори активації	Механізм дії
I Фібриноген (структурний білок)	Гепатоцити 1,8–4,0 г/л (80-120% активності)	Під дією тромбіну перетворюються у фібрин (Ia - основна речовина тромбу)	Бере участь у агрегації тромбоцитів Сприяє репарації тканин
II Протромбін (профермент серинової протеази тромбіну)	Гепатоцити (у присутності вітаміну К) Близько 0,1 г/л	Під дією активної протромбінази перетворюється на тромбін (IIa)	Активує фібриноген з утворенням фібрину
III Тканинний тромбопластин або апопротеїн III (трансмембранний білок)	Ендотеліоцити (вивільняється при пошкодженні стінки судини, тканин)	Кофактор фактору VII,	запускає зовнішній шлях згортання крові
IV Іони кальцію - Ca ²⁺	Гранули тромбоцитів (щільні тільця), що всмоктуються з кишечника 1,1-1,4 ммоль/л	Бере участь у освіті комплексів плазмових факторів та ліпідів, входить до складу активної протромбінази	Сприяє агрегації тромбоцитів Зв'язує гепарин Приймає участь в утворенні первинної гемостатичної пробки та ретракції тромбу, гальмує фібриноліз.
V Проакцелерин або лабільний фактор (церулоплазміноподібний зв'язуючий білок)	Гепатоцити, мегакаріоцити, тромбоцити - 0,01 г/л (70–150% активності)	Активується фактором Iа, входить до складу активної протромбінази	Створює оптимальні умови для взаємодії факторів Ха та II
VII Проконвертин чи стабільний фактор (профермент серинової протеази)	Гепатоцити (у присутності вітаміну К) - близько 0,005 г/л (80–120%)	Активується фактором III	Активує фактори IX, X (бере участь у освіті протромбінази зовнішнім шляхом)
VIII: С Антигемофільний глобулін (церулоплазмін подібний білок, що зв'язує)	Гепатоцити 0,01–0,02 г/л (60-250% активності)	Активується тромбіном	Створює оптимальні умови для взаємодії факторів Ка та X
VIII: ВФ Фактор Віллебранда	Ендотеліоцити, мегакаріоцити 80–120% активності	Стабілізує фактор VIII	Сприяє адгезії тромбоцитів
IX Фактор Крістмаса або компонент плазмового тромбопластину.	Гепатоцити (у присутності вітаміну К) Близько 0,003 г/л (70–130% активності)	Активується факторами XIa, VIIa	Активує фактор X

фактор	Місце утворення, вміст у плазмі	Фактори активації	Механізм дії
X Фактор Стюарта-Прауера	Гепатоцити (у присутності вітаміну К), близько 0,01 г/л, (80–120% активності)	Активується факторами VIIIa та VIIa входить до складу активної протромбінази	Переводить протромбін до тромбіну (IIa)
XI Плазмовий попередник тромбопластину	Гепатоцити Близько 0,005 г/л (70–130% активності)	Активується фактором Хагемана	Активує фактор IX
XII Фактор Хагемана або контактний фактор	Гепатоцити близько 0,03 г/л (70–150% активності)	Активується калікреїном	Запускає внутрішній шлях зсідання крові, активує ППК, систему фібринолізу.
XIII Фібринстабілізуючий фактор	Гепатоцити, мегакаріоцити 0,01–0,02 г/л (70–130% активності)	Активується тромбіном та Ca ²⁺	Стабілізує фібрин, сприяє репарації тканин
XIV Плазмовий прекалікреїн або фактор Флетчера	Гепатоцити близько 0,05 г/л (60–150% активності)	Активується фактором XIIa	Активує фактори VII, XII, плазміноген
XV Високомолекулярний кініноген або фактор Фітцджеральда	Гепатоцити близько 0,06 г/л (80–130% активності)		Активує фактори XI, XII, плазміноген

Другий етап механізму згортання крові характеризується активацією фактора V та утворенням активного протромбіназного комплексу (активної протромбінази) на ФЛМ з факторів Va, Ха та Ca²⁺, що сприяє перетворенню протромбіну (фактор II) на тромбін (фактор IIa).

Третій етап - кінцева фаза згортання крові, що характеризується трансформацією розчиненого в плазмі фібриногену на фібрин, що утворює каркас згустку крові. На цьому етапі відбувається відщеплення тромбіном від молекули фібриногену двох фібринопептидів А і двох фібринопептидів з утворенням фібрин-мономерів, полімеризуються в димери і далі - в тетрамери і більші олігомери, що утворюються в волокна фібрина.

Стабілізація згустку фібрину здійснюється фактором XIII, що активується під дією тромбіну (IIa) у присутності іонів кальцію, в результаті чого водневі

зв'язки між мономерами фібрину трансформуються в ковалентні зв'язки, і згустки фібрину, що утворюються, стають більш міцними і стійкими.

Підвищений вміст у плазмі крові проміжних продуктів перетворення фібриногену на фібрин служить показником активації системи згортання крові та наявності тромбінемії.

Для оцінки кінцевого етапу згортання крові використовуються:

- тромбіновий тест, за допомогою якого визначають час згортання цитратної плазми під впливом стандартизованого на контрольній (нормальній) плазмі тромбіну (у нормі 14-16 с);

- визначення вмісту фібриногену в плазмі крові хронометричним методом (за Клаусом – за допомогою коагулометра) або гравіметричним методом (за Рутбергом – за вагою згустку крові). У здорової людини концентрація фібриногену у плазмі становить 2,0-4,0 г/л.

Протизгортаючі механізми та система фібринолізу

Багато факторів згортання крові та їх фрагменти, що утворюються в процесі гемокоагуляції, виступають у ролі вторинних антикоагулянтів. Зокрема, протизгортальну дію мають фібрин і продукти розщеплення фібриногену плазміном, що гальмують кінцеву фазу згортання крові.

Фібринолітична (плазмінова) система, як і система згортання крові, активується як за зовнішнім, так і за внутрішнім механізмом.

Основним зовнішнім активатором цієї системи є продукований в ендотелії, а також у ряді тканин тканинний активатор плазміногену (t-PA), частку якого припадає близько 70% всього активаторного ефекту. Ще близько 15% зовнішнього механізму активації припадає на фермент урокіназу, який виробляється в нирках і у найбільшій своїй частині виділяється із сечею, а в кров потрапляє у значно меншу кількість.

При патології в ролі додаткових активаторів фібринолізу можуть виступати тканинні та лейкоцитарні протеази, бактеріальні ферменти (стрептокіназа, стафілокіназа та ін), екзогенні протеолітичні ферменти (протеази зміїних та грибних отрут, отрут комах та ін.).

Зовнішній та внутрішній механізми активації фібринолізу замикаються на плазміногені, який трансформується в активний фермент – плазмін (раніше він позначався як фібринолізин).

Плазмін фіксується в основному на згустках фібрину в тромбах, у зв'язку з чим лізис фібрину переважає лізис розчиненого в плазмі фібриногену. Крім того, дії плазміну на фібриноген перешкоджає потужний інгібітор цього ферменту, що міститься в плазмі, - альфа-2-антиплазмін.

Однак при надзвичайно сильній активації плазміногену відбувається виснаження альфа-2-антиплазміну, і в плазмі крові виявляється велика кількість продуктів як фібринолізу, так і фібриногенолізу. В результаті розщеплення фібриногену в плазмі наростає кількість кінцевого продукту цього процесу - фрагмента D, тоді як при розщепленні фібрину збільшується концентрація фрагментів D-D (димеру) та D-E-D.

Шляхом визначення концентрації у плазмі фрагментів D та D-димерів можна отримати уявлення, якою мірою у хворого активовані фібриноліз та фібриногеноліз.

У зв'язку з тим, що D-димери містять лише продукти деградації зшитого фібрину, є специфічними маркерами фібринолізу (але не фібриногенолізу!). За вмістом D-димерів у крові лікар може оцінити, як відбувається процес утворення та розпаду фібрину – тромбоутворення та фібриноліз. Збільшення змісту D-димерів свідчить про одночасну активацію системи згортання та фібринолізу.

Цей маркер є одним із найбільш чутливих тестів, що вказують на появу тромбів у магістральних судинах та тромбоемболії. Дослідження цього показника згортання крові застосовується у діагностиці тромботичних станів, тромбозу глибоких вен, легеневої емболії, ДВЗ-синдрому, при ускладненнях вагітності.

Показники системи гемостазу та їх основні порушення

Час капілярної кровотечі за Дьюком (характеризує еластичність кровоносних судин та їх здатність до скорочення, а також стан тромбоцитарної системи)	2-5 хв.	Укорочення часу - посилення агрегації тромбоцитів чи збільшення їх числа. Подовження - зниження здатності тромбоцитів до агрегації або зниження кількості тромбоцитів
Кількість тромбоцитів	150-400x10 ⁹ /л.	Зменшення числа тромбоцитів – тромбоцитопенія, збільшення – тромбоцитоз
Гемолізат-агрегаційний тест	11-17 с	Укорочення часу – посилення агрегації тромбоцитів, подовження – зниження здатності тромбоцитів до агрегації
Час згортання	8-12 хв.	Укорочення часу – підвищення загальної здатності крові до зсідання, подовження – зниження загальної здатності крові до зсідання
Протромбіновий час	10-18 с.	Укорочення часу та збільшення індексу – посилення активності коагуляційного гемостазу по зовнішньому шляху згортання, подовження часу та зменшення індексу – зменшення активності коагуляційного гемостазу по зовнішньому шляху згортання. Ці показники відбивають порушення II фази згортання.
Протромбіновий індекс	90-105%	
АПТВ-АПЧВ (каоліновий час)	30-50 с	Укорочення часу - посилення активності коагуляційного гемостазу по внутрішньому шляху згортання, подовження - зменшення активності коагуляційного гемостазу та внутрішньому шляху згортання. Ці показники відображають порушення II фази згортання.
Тромбіновий час	14-16 с	Зміна кінцевого етапу гемокоагуляції – утворення фібрину. Укорочення часу – гіперкоагуляція, подовження – гіпокоагуляція
Етаноловий тест	Утворення згустку через 10 хвилин при температурі не вище 26°C – якісний показник прихованої гіперкоагуляції, що свідчить про наявність у плазмі активованого тромбіну	
Фенантроліновий тест (рівень розчинних фібринмономерних комплексів - РФМК)	30-50 мкг/мл	Збільшення кількості РФМК у плазмі – гіперкоагуляція

Проби для оцінки ступеню порушень коагуляційного або тромбоцитарно-судинного гемостазу

I фаза:

- а) час рекальцифікації плазми 1.5 – 2 хв, на його основі розроблено
- б) аутокоагуляційний тест – динаміка згортання плазми.
- в) толерантність плазми до гепарину.
- г) тромбопластиновий тест – активність тромбопластину.

II фаза:

- а) протромбіновий тест. Норма 80-100%, менший протромбіновий час хворого – гіпокоагуляція, більше – гіперкоагуляція. І оскільки фактори V, VII, VIII та X синтезуються у печінці, то тест характеризує її білково-освітню функцію.
- б) тромбіновий тест - подовження часу свідчить про збільшення антикоагулянтів або зменшення фібриногену.

III фаза:

- а) визначення кількості фібриногену
- б) визначення тромботесту (скринінг стану коагуляції на підставі інтенсивності утворення фібринового згустку). I-III ступеня характеризуються утворенням неповноцінного пухкого вільноплаваючого згустку. IV ступінь - згусток оформлений і приклеєний до стінки пробірки, при струшуванні пробірки вільно плаває в ній. V ступінь - згусток заповнює весь обсяг пробірки, але може при струшуванні відокремитися від стіни. VI ступінь – для відділення треба скляною паличкою відвести потік від стінки. VII ступінь - згусток від стіни можна відокремити тільки дротяною петлею, згусток пружний і дуже ущільнений. *Нормальним вважається IV-V ступінь. I, II, III - свідчать про низьку здатність згортання. VI, VII - про підвищену здатність згортання. У першому випадку є загроза ризику кровоточивості, у другому – загроза тромбозу в судинах.)*

Геморагічні синдроми

До геморагічних синдромів відносять ті види патології, котрим характерна схильність до кровоточивості системного характеру. Залежно від цього, порушення у якій ланці системи гемостазу стали причиною кровоточивості, всі захворювання цієї групи поділяють на такі типи:

1. Вазопатії, обумовлені ураженням мікросудин спадкової або набутої (при гіповітамінозах (цинга), інфекційних, імунозапальних та ін захворюваннях) природи.

До імунозапальних захворювань *набутої етіології* належить геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна-Геноха) в результаті гіперімунної відповіді на бактеріальну або вірусну інфекцію, дію алергенів, лікарських препаратів, вакцинації, при якому в дрібних судинах (в основному в капілярах, венулах і артеріолах) виявляються імунні депозити (комплекси), в основному IgA1. Зумовлено ураженням мікросудин шкіри та внутрішніх органів циркулюючими імунними комплексами та активованими компонентами комплементу, що зумовлюють при фіксації на стінці судин лізис ендотеліальних клітин з розвитком асептичного запалення з васкулітно-пурпурним типом кровоточивості. Важливе значення в діагностиці даного захворювання має визначення фактора Віллебранда в крові, рівень якого підвищується в 1,5–3 рази внаслідок вивільнення з пошкоджених ендотеліальних клітин. Кількість тромбоцитів, час зсідання крові та тривалість кровотечі при геморагічному васкуліті зберігаються в межах норми. Симптом джгута – позитивний.

Генетично обумовлені вазопатії та набуті вазопатії незапальної природи (при серцевій недостатності, патології печінки), зумовлені локальним розширенням судин шкіри та слизових оболонок - телеангіектазія (хвороба Рандю-Ослера) в основі якої лежать стоншення субендотелію, пов'язане з дефектом кодуєчих білків TGF- β -рецепторного комплексу ендотеліальних клітин.

2. Геморагічні синдроми, зумовлені порушеннями тромбоцитарного гемостазу.

До порушень тромбоцитарного гемостазу відносяться **тромбоцитопенії** – зменшення кількості тромбоцитів менше $150 \times 10^9/\text{л}$, та **тромбоцитопатії** – якісні дефекти тромбоцитів, пов'язані з порушенням їх структури та функцій (порушення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів).

Тромбоцитопенії за патогенезом класифікуються на 4 основні групи:

1. Внаслідок патології тромбоцитопоезу.

2. Внаслідок підвищення руйнування тромбоцитів.

До цієї групи включені імунні тромбоцитопенії:

- *аутоімунні*, пов'язані з утворенням аутоантитіл до незмінених тромбоцитів з подальшим руйнуванням клітин комплементом або фагоцитами (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, або хвороба Верльгофа);

- *гетероімунні*, пов'язані з утворенням антитіл проти змінених антигенів тромбоцитів або фіксованих на мембрані тромбоцитів чужорідних антигенів – гаптенів (гаптенові тромбоцитопенії – лікарські чи асоційовані з вірусною інфекцією);

- *ізоімунні*, що формуються при несумісності за антигенами тромбоцитів матері та плода або донора та реципієнта при гемотрансфузіях.

3. Внаслідок підвищення споживання тромбоцитів.

Основні ланки патогенезу: підвищена агрегація тромбоцитів та оклюзія судин тромботичними масами, що веде до ішемії. Окремими прикладами такого роду патології є тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) та гемолітикоуремічний синдром (ГУС). Основні ланки патогенезу ТТП та ГУС: агрегація тромбоцитів та оклюзія судин тромботичними масами, що призводить до ішемії. Обидва захворювання характеризуються тяжкою тромбоцитопенією споживання та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з характерною картиною шизоцитозу в мазках периферичної крові (шизоцити – «обрізані» еритроцити). Розвиток гемолітичної анемії опосередковується механічним ушкодженням еритроцитів нитками фібрину під час проходження їх у частково закупорених мікросудинах. До тромбоцитопенії споживання відносять також ДВС-синдром.

4. Перерозподільні тромбоцитопенії.

В даному випадку дефіцит тромбоцитів у крові формується за рахунок їх депонування в селезінці на тлі спленоменгальї та гіперспленізму (при цирозі печінки, портальної гіпертензії, інфекційних та паразитарних захворюваннях тощо).

Клінічні прояви тромбоцитопеній різняться залежно від ступеня їхньої виразності:

- збільшення часу кровотеч при пораненнях, травмах, після хірургічних втручань – при зниженні кількості тромбоцитів до 120-109/л та більше;
- петехії, екхімози, синці – при зниженні кількості тромбоцитів до (50-20) x10⁹/л;
- спонтанні кровотечі (носові, маткові, шлунково-кишкові та ін.) – при зниженні кількості тромбоцитів менше 20x10⁹/л.

Кровоточивість при **тромбоцитопатіях** обумовлюється порушенням адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Тромбоцитопатії можуть бути спадковими (первинними) та симптоматичними (вторинними). В основі спадкової (*первинної*) дисфункції тромбоцитів лежать такі основні патогенетичні фактори:

1) дефекти поверхневої мембрани, пов'язані з відсутністю або блокадою на мембрані тромбоцитів рецепторів, що взаємодіють зі стимуляторами (агоністами) їхньої адгезії та агрегації;

2) порушення дегрануляції (реакції визволення) тромбоцитів;

3) блокада утворення циклічних простагландинів та тромбоксанів,

До *набутих* відносяться тромбоцитопатії при пухлинних процесах, у тому числі лейкозах, ДВС-синдромі, захворюваннях печінки і нирок, нестачі вітамінів В12 і С, дії іонізуючої радіації та ін. У групі *вторинних* тромбоцитопатій виділяють так звані ятрогенні, викликані рядом лікарських впливів, одні з яких (аспірин та ін.), які:

1. блокують утворення в тромбоцитах потужних циклічних простагландинових стимуляторів агрегації (аспірин та ін);

2. блокують глікопротеїни (відіграють ключову роль у формуванні тромбу, агрегації тромбоцитів) мембрани тромбоцитів;

3. порушують транспорт у тромбоцити іонів кальцію або стимулюють утворення цАМФ.

Коагулопатії.

До цієї групи включаються спадкові та набуті коагулопатії. Серед спадкових коагулопатій домінують (близько 97%) гемофілії А та В.

В основі обох видів гемофілії лежить мутація локусів синтезу фактора VIII (гемофілія А) або фактора IX (гемофілія В) у Х-хромосомі (носіями хвороби є жінки, а хворими – лише особи чоловічої статі).

Для гемофілії характерні кровоточивість гематомного типу - хворобливі крововиливи у великі суглоби (гемартрози), м'язи, заочеревинну клітковину, в область черепа, гематурія, важкі відстрочені посттравматичні та післяопераційні кровотечі, у тому числі при малих травмах та втручаннях п.). Оскільки фактори VIII та IX беруть участь тільки у внутрішньому механізмі згортання крові, при гемофілії подовжені загальний час згортання цільної крові, час згортання рекальцифікованої цитратної плазми та активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТВ), тоді як протромбіновий показник та тромбіновий показник.

До групи спадкових коагулопатій відносять також хворобу Віллебранда, коли спадкова тромбоцитопатія поєднується з дефіцитом фактора VIII. У цьому випадку захворювання проявляється петехіально-гематомною кровоточивістю у зв'язку із поєднаним порушенням адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів та зниженням коагуляційної активності крові. Це пов'язано з тим, що фактор Віллебранда є переносником плазмового фактора VIII. За відсутності фактора Віллебранда фактор VIII піддається прискореному руйнуванню в крові, що і зумовлює його дефіцит та пов'язану з ним спонтанну гематомну кровоточивість.

Основними причинами набутих коагулопатій є: 1) гіпо- та авітамінози К, (патологія синтезу та γ -карбоксілювання факторів протромбінового комплексу (II, VII, IX, X) у печінці; 2) захворювання печінки (виснаження депо вітаміну К та порушення синтезу факторів згортання при токсичних та вірусних гепатитах, цирозі печінки); 3) захворювання нирок (втрата прокоагулянтів із сечею при нефротичному синдромі); 4) утворення та накопичення в організмі аутоантитіл (в основному класу IgG) - інгібіторів факторів II, V, VIII, IX, X, XIII (при аутоімунних захворюваннях - системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, неспецифічний виразковий коліт та ін., імунізації екзогенними у процесі замісної

терапії гемофілій, на фоні лікування антибіотиками) та аномальних білків – парепротейнів, кріоглобулінів; 5) коагулопатія споживання (ДВС-синдром).

ДВС-синдром (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання) - характеризується поширеним внутрішньосудинним згортанням крові з утворенням у ній безлічі мікрозгустків фібрину та агрегатів клітин крові (тромбоцитів, еритроцитів), що блокують мікроциркуляцію в життєво важливих органах і викликають у них глибинні дисперсії. ДВС-синдром супроводжується активацією та виснаженням згортання, фібринолітичної, калікреїн-кінінової плазмових систем та тромбоцитарного гемостазу (тромбоцитопенія споживання), поєднанням мікротромбування кровоносних судин з вираженою кровоточивістю.

Гострий та підгострий ДВС-синдроми проходять у своїй еволюції три фази: I - стадію гіперкоагуляції, яка тим коротша (аж до декількох хвилин), чим гостріше протікає процес;

II - перехідну стадію, за якої показання коагуляційних тестів різноспрямовані: одні з них продовжують виявляти гіперкоагуляцію, тоді як інші виявляють гіпокоагуляцію;

III - стадію різко вираженої гіпокоагуляції аж до незгортання крові. При гострій течії активуються і прогресивно виснажуються не тільки фактори згортання крові, але й найважливіші фізіологічні антикоагулянти (антитромбін III, протеїни C і S), компоненти фібринолізу (плазміноген та його активатори) та калікреїн-кінінової системи (прекалікреїн), вміст фібриногену знижується, зростає концентрація продуктів розщеплення фібриногену та фібрину, D-димерів, кількість фрагментованих еритроцитів (шизоцитів) у крові.

З огляду на це специфічною ознакою гострого ДВС-синдрому на відміну від хронічного ДВС-синдрому та тромбозів іншого генезу є обов'язкове поєднання тромбоцитопенії та дефіциту антитромбіну III, що часто супроводжується зниженням рівня плазміногену в крові.

При хронічному ДВС-синдромі (наприклад, антифосфоліпідний синдром, гіпергомоцистеїнемія та інших.) кількість тромбоцитів зберігається у нормі чи підвищується за допомогою компенсаторної активації тромбоцитопоезу внаслідок тривалого споживання тромбоцитів.

В даний час виділяють **5 типів кровоточивості**, пов'язаних з патологією гемостазу:

1. *Петехіально-синячковий* (мікроциркуляторний) тип характеризується появою безболісних точкових (петехії) або дрібноплястих (екхімози) крововиливів у шкіру та «синяків» при незначних забитих місцях, у місцях тиску та тертя одягу, у місцях ін'єкційного, при вимірюванні краю манжети та у ліктьовому згині) і т. д. Часто поєднується з підвищеною кровоточивістю слизових оболонок (носові кровотечі, менорагії). Петехіально-синячкова кровоточивість характерна для тромбоцитопеній, тромбоцитопатій, хвороби Віллебранда, гіповітамінозу С, дисфункцій тромбоцитів ендокринного (дизоваріального) генезу. У зв'язку з вторинною патологією тромбоцитів та їх дефіцитом відзначається також при гострих лейкозах, гіпо- та апластичних анеміях, уремії.

2. *Гематомний* тип характеризується великими, болючими крововиливами в підшкірну клітковину, м'язи, суглоби, під окістя, відстроченими геморагіями після травм і хірургічних втручань, у тому числі при порізах, після екстракції зубів, а також носовими, нирковими та шлунково-кишковими. Особливо характерним є ураження опорно-рухового апарату - деформація суглобів, обмеження рухливості в суглобах, атрофія м'язів кінцівок і т.д. Такий тип кровоточивості типовий для гемофілії.

3. *Змішаний* (петехіально-гематомний) тип характеризується петехіально-синячковими висипаннями, що поєднуються з обширними крововиливами і гематомами (частіше в підшкірну і заочеревинну клітковину, нерідко з парезом кишечника) при відсутності уражень суглобів і кісток (геморагії в суглоби). Зазначається при дефіциті факторів протромбінового комплексу (факторів II, V, VII, X), передозуванні антикоагулянтів непрямої дії, передозуванні гепарину та препаратів фібринолітичної дії (стрептокіназа та ін.), хвороби Віллебранда та синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

4. *Васкулітно-пурпурний* тип проявляється симетричним папульозно-геморагічним висипом діаметром до 0,5–1 см на нижніх або (рідше) верхніх кінцівках і в області нижньої частини тулуба (ягодиці), що формується в

результаті діapedезу еритроцитів через стінку судини у зв'язку з підвищеною проникністю останньої. Одночасно можуть виникати кропив'янка, артралгії, гострий біль у животі з кишковою кровотечею – меленою (черевна форма), ознаки гломерулонефриту. Такий тип кровоточивості специфічний для геморагічного васкуліту (хвороби Шенлейна-Геноха) та деяких інших системних васкулітів імунного та інфекційного генезу. Характерною рисою є геморагій синюшно-коричнева пігментація, що довго зберігається на місці. За інших типів кровоточивості залишкової гіперпігментації немає.

5. *Ангіоматозний* тип характеризується рецидивною кровоточивістю постійної несиметричної локалізації з телеангіектазів (ангіом дрібних судин). Такий тип кровоточивості відзначається при телеангіектазії (хвороба Рандю-Ослера), при яких судинна стінка втрачає здатність до активації факторів гемокоагуляції та тромбоутворення *in vivo*. При цьому зберігається здатність крові до утворення згустків при контакті з поверхнею чужорідної *in vitro*.

АЛГОРИТМ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ ГЕМОГРАМ ПРИ ТИПОВИХ ПОРУШЕННЯХ ГЕМОПОЕЗУ

Аналіз гемограми включає поетапне вивчення стану системи еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів на підставі оцінки даних показників периферичної крові з цілями:

1. Встановлення типу порушень системи еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів (наявності анемії, еритроцитозу, лейкоцитозу, лейкопенії, лейкозу, тромбоцитозу, тромбоцитопенії);

Встановлення кожного окремого виду таких порушень (виду анемії по одному або декільком з п'яти відомих критеріїв, виду лейкоцитозу та лейкопенії – за типом лейкоцитів, їх абсолютного змісту; лейкозу – на підставі типування бластів, що стає можливим за умови знання їхньої етіології, патогенезу, особливостей картини крові, кісткового мозку, а також окремих гематологічних симптомів та ознак, як-то: абсолютний і відносний лейкоцитози та лейкопенії, агранулоцитози, кістковомозкова недостатність, зрушення лейкоцитарної формули та індекс ядерного зсуву нейтрофілів, лей.

2. Розпізнавання певних нозологічних форм патології крові, наприклад, анемії Аддісона-Бірмера, анемії Мінковського-Шоффара, хвороби Вакеза та ін;

3. Припущення характеру захворювання та процесів, у яких мають місце встановлені гематологічні порушення та їх прогнози.

Відповідно до поставлених завдань будується висновок, що є остаточним етапом аналізу гемограми. В результаті сформульований висновок у ряді випадків є важливою структурною ланкою клінічного діагнозу захворювань системи крові або має певне діагностичне та прогностичне значення при оцінці стану хворого, який має вторинні зміни показників крові.

Проведений у такий спосіб патофізіологічний аналіз гемограми сприяє правильному вибору етіопатогенетичної корекції виявлених гематологічних порушень.

Оцінка порушень у системі еритроцитів

1. Оцінити вміст гемоглобіну та еритроцитів в одиниці об'єму крові з метою виявлення анемії чи еритроцитозу.
2. Обчислити ЦП, MCV, MCH, MCHC (на підставі даних НСТ, Нб/л, Ер/л) та оцінити ці показники.

При виявленні анемії дати їй характеристику, використовуючи такі критерії:

1. колірний показник (КП), середній вміст та середня концентрація Нб в еритроциті (MCH, MCHC) - підстави для висновку про нормо-, гіпо-, гіперхромну анемію;
2. розмір еритроцитів: MCV - середній діаметр еритроцитів; RDW – показник анізоцитозу; зрушення кривої Прайс-Джонса ліворуч та вправо – підстави для висновку про нормо-, мікро-, макроцитарну анемію;
3. типи еритропоезу - нормобластичний, мегалобластичний; відповідно, анемії нормобластичні, мегалобластичні;
4. рівень регенеративної активності кісткового мозку (відсотковий вміст ретикулоцитів та наявність у мазку крові регенеративних або дегенеративних форм еритроцитів) – підстави для висновку про наявність регенераторної, гіпорегенераторної, гіперрегенераторної, арегенераторної анемії;
5. визначитись з етіопатогенезом анемії, що є основою висновку про відповідний вид анемії: постгеморагічної, гемолітичної, дизеритропоетичної. При виявленні еритроцитозу припустити його вид - первинний чи вторинний, абсолютний чи відносний.
6. Дати патогенетичну оцінку показника ШОЕ.

Оцінка порушень у системі лейкоцитів

1. Оцінити загальні кількісні порушення сумарного вмісту лейкоцитів (лейкоцитоз, лейкопенія).
2. Проаналізувати лейкоцитарну формулу:
 - виявити відхилення від норми процентного змісту окремих видів лейкоцитів для встановлення виду відносного лейкоцитозу або відносної лейкопенії;

- визначити та оцінити абсолютний вміст у крові окремих видів лейкоцитів, насамперед тих, чий процентний вміст відрізняється від норми. З цією метою обчислити відсотковий вміст зазначеного у лейкограмі виду клітин від сумарної кількості лейкоцитів. Встановити відхилення від норми одержаних результатів абсолютного вмісту лейкоцитів та визначити вид абсолютного лейкоцитозу або лейкопенії.

3. Визначити відносний та абсолютний вміст нейтрофілів: встановити наявність відносної нейтрофілії/нейтропенії, а саме підсумувати відсотковий вміст дозріваючих, тобто несегментованих (мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних), та сегментоядерних нейтрофілів;

- встановити наявність абсолютної нейтрофілії/нейтропенії, для чого обчислити отриманий сумарний відсоток несегментованих та сегментоядерних нейтрофілів від кількості лейкоцитів;

4. Виявити наявність відповідного виду ядерного зсуву нейтрофілів:

- для виявлення наявності ядерного зсуву нейтрофілів ліворуч потрібно встановити зміни % вмісту несегментованих нейтрофілів, а саме - збільшення паличкоядерних, поява значущого % юних та/або мієлоцитів;
- для виявлення наявності ядерного зсуву нейтрофілів вправо потрібно встановити, чи є зменшення % вмісту паличкоядерних (від 1% до 0% за відсутності метамієлоцитів та мієлоцитів) або повна відсутність несегментованих нейтрофілів на тлі абсолютної нейтропенії та панцитопенії в гемо випадках гіперсегментованих нейтрофілів, які є якісною ознакою зсуву лейкоцитарної формули праворуч;
- за наявності ядерного зсуву нейтрофілів (ліворуч або вправо) обчислити та оцінити ІЯЗ нейтрофілів, що достовірно відображає спрямованість зсуву ЛФ ліворуч або вправо ($< 0,05 \rightarrow$ вправо, $> 0,1 \rightarrow$ ліворуч);
- керуючись значеннями % вмісту несегментованих нейтрофілів, встановити наявний різновид ядерних зрушень нейтрофілів ліворуч:

регенеративний, гіпорегенеративний, гіперрегенеративний, дегенеративний, регенеративно-дегенеративний; при цьому зважаючи на наявність або відсутність у крові дегенеративних форм нейтрофілів, а також загальну кількість лейкоцитів та наявність/відсутності в гемограмі абсолютної нейтрофілії.

5. Встановити наявність лейкомоїдної реакції та визначити її тип (мієлоїдний або лімфоїдний):

- мієлоїдний тип лейкомоїдної реакції характеризується наявністю в крові значної кількості нейтрофільних мієлоцитів (промієлоцитів, іноді з появою нормальних непухлинних мієлобластів), метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів на тлі надмірно вираженого лейкоцитозу (відповідно;) еозинофілії (еозинофільний вид), значно вираженого моноцитозу (моноцитарні лейкомоїдні реакції);
- лімфоїдний тип лейкомоїдної реакції характеризується високим абсолютним лімфоцитозом (типовою або атиповою морфологією) іноді з появою лімфо-, імунобластів; плазмоцитозом, зрідка з появою.

6. Встановити наявність агранулоцитозу, його вид (імунний або мієлотоксичний):

- значне зниження сумарного числа лейкоцитів ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) та абсолютного вмісту нейтрофілів ($< 0,75 \times 10^9/\text{л}$) вказують на агранулоцитоз;
- агранулоцитоз без залучення до процесу еритроцитарного та тромбоцитарного паростків (відсутність анемії та тромбоцитопенії), з наявністю позитивної проби Кумбса (тест на вміст аутоантитіл у крові) вказують на імунний агранулоцитоз;
- агранулоцитоз з вираженими анемією та тромбоцитопенією – підстави для припущення про мієлотоксичний його генез (внаслідок ураження стовбурових клітин), для підтвердження якого необхідне дослідження кісткового мозку.

7. Встановити наявність та ступінь вираженості кісткомозкової недостатності, що проявляється тяжкими панцитопеніями у формі апластичної анемії, мієлотоксичного агранулоцитозу, панмієлофітизу; вказати їх гематологічні ознаки.

- з цією метою оцінити вміст у крові еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, крайній ступінь зниження яких – критерій кісткомозкової недостатності..

8. Встановити наявність панцитозу (еритроцитоз + лейкоцитоз + тромбоцитоз), властивого первинного еритроцитозу – хвороби Вакеза, тобто. істинної поліцитемії (хронічного злякисного мієлопроліферативного захворювання).

9. Звернути увагу на наявність в мазку дегенеративних форм лейкоцитів, головним чином, нейтрофілів (з токсичною зернистістю; тільцями Князькова-Деле; з кільцеподібними, гіпо-і гіперсегментованими ядрами). Вказати діагностичне та прогностичне значення їх появи у крові.

Оцінка кількісних порушень тромбоцитів

Встановити наявність тромбоцитозу або тромбоцитопенії.

При виявленні одного з цих порушень дати їх етіопатогенетичну характеристику.

Зазначити встановлені при аналізі гемограми порушення. При цьому дати найбільш повну їх характеристику відповідно до даних, що є в гемограмі. Наприклад, охарактеризувати анемію за основними критеріями; лейкоцитози або лейкопенії – за відносним та абсолютним змістом певного виду лейкоцитів; ядерний зсув нейтрофілів - за характером (спрямованості ліворуч або вправо) та видом зсуву; лейкоїдні реакції – за типом (мієлоїдний, лімфоїдний) та видом (мієлоцитарний, лімфоцитарний та ін.); агранулоцитози – за видом (імунний та мієлотоксичний) та ін.

Вказати передбачувану причину та механізм розвитку порушень. Наприклад, крововтрата гостра або хронічна; анемія, що розвивається внаслідок порушення еритропоезу або посиленого руйнування еритроцитів; стан гемолітичного кризу при гемолітичній анемії; бактеріальні процеси: гострі гнійні

кокові інфекції (збудники: стрептококи, стафілококи, менінгококи та ін.); хронічні специфічні процеси: туберкульоз, сифіліс та ін; вірусні інфекції: інфекційний мононуклеоз (хвороба Філатова-Пфейфера), грип та ін. цінувати функціональну активність системи кровотворення. Наприклад, первинне пригнічення гемопоезу при апластичних анеміях, панмієлофтизі, мієлотоксичному агранулоцитозі; вторинне гіперреактивне стан кісткового мозку (при септичних процесах та ендогенних інтоксикаціях) з подальшим його виснаженням (лейкемоїдні реакції мієлоїдного типу); компенсаторна стимуляція кровотворення – при гострій компенсованій крововтраті; хронічних спадкових гемолітичних анеміях, причому результатом такої стимуляції при гемолітичних анеміях може бути виснаження кровотворної функції кісткового мозку (апластичні кризи) та розвиток мієлофіброзу та ін.

Припустити чи встановити тип патології, у якому виявлені порушення мали місце. Наприклад, виявлені порушення (лейкоцитози або лейкопенії) можуть бути характерними для гострих або хронічних запальних процесів бактеріальної або вірусної природи. У разі захворювання системи крові вказати його нозологічну форму (наприклад, спадкова мікросфероцитарна гемолітична анемія Мінковського-Шоффара; серпоподібноклітинна гемолітична анемія та ін.).

Виділити прогностичну значимість гематологічних показників із зазначенням ступеня тяжкості патологічного процесу та прогнозу для повного одужання (головним чином на підставі прогностичного значення зрушень лейкоцитарної формули та вираженості кісткомозкової недостатності).

Вказати додаткові методи дослідження, необхідні остаточного укладання. Наприклад, при хворобах системи крові часто потрібне дослідження кісткового мозку як визначального діагностичного критерію; при серповидноклітинній анемії та таласемії – електрофоретичне дослідження гемоглобіну та ін.

Алгоритм патофізіологічного аналізу гемограм при лейкозах

Необхідно виконати такі кроки:

1. Встановити наявність у крові (гемограмі) атипових (лейкозних) бластів, що є абсолютною ознакою лейкозу, навіть за мінімального вмісту бластів (у межах < 1 %). Відсутність у периферичній крові бластних клітин за наявності змін

у картині крові та клінічної симптоматики, характерних для лейкозів, потребує обов'язкового дослідження кісткового мозку, що є головним етапом діагностування лейкозу.

2. Встановити тип лейкозу (мієлоїдний або лімфоїдний), який визначається типом бластів, зазначеним у гемограмі (мієлоїдні або лімфоїдні бласти). Для лімфоїдних лейкозів характерні типи бластів – Т-, В-, лімфобласти; для мієлоїдних лейкозів - мієлобласти, монобласти, еритробласти, мегакаріобласти, атипові промієлоцити та промоноцити.

3. Встановити тип гострих лейкозів, оцінивши наведені характеристики бластів (морфологічна, цитохімічна, цитогенетична, імунофенотипова, генна).

4. Дати оцінку відсоткового вмісту у крові атипових лейкозних бластів з метою встановлення виду лейкозу: гострий чи хронічний. Вміст у крові $\geq 20\%$ атипових (лейкозних) бластів є абсолютним діагностичним критерієм гострого лейкозу або стадії бластного кризу хронічних лейкозів. Вміст у крові $< 20\%$ лейкозних бластів вказує на хронічний лейкоз за наявності відповідних змін у периферичній крові або, не будучи достатнім критерієм маніфестації гострого лейкозу, вказує на можливий його рецидив.

5. Визначити тип та варіант гострого лейкозу на підставі зазначених у гемограмі типу лейкозних бластів або їх характеристик, наявності генного маркера та відповідного відсоткового вмісту бластів. Наприклад, тип лейкозу лімфобластний (ОЛЛ), його варіанти - Т-, В-лімфобластні лейкози; тип лейкозу гострий мієлоїдний (ОМЛ), його варіанти - гострий мієлобластний лейкоз з мінімальним диференціюванням, гострий монобластний лейкоз; гострий моноцитарний лейкоз і т.д.

6. Дати оцінку сумарної кількості лейкоцитів периферичної крові. Кількість лейкоцитів $\geq 100 \times 10^9 /л$ — достатній діагностичний критерій лейкемічного лейкозу навіть за відсутності в крові лейкозних бластів (хоча в цьому випадку зазвичай визначаються характерні для хронічних лейкозів зміни в крові та кістковому мозку). Кількість лейкоцитів $< 100 \times 10^9 /л$ за відсутності лейкозних бластів у крові, а також клінічної симптоматики та інших змін периферичної крові, характерних для хронічних лейкозів, не є діагностичним критерієм лейкозу.

Потрібне дослідження кісткового мозку. Кількість лейкоцитів $> 9 \times 10^9$ /л, але $< 100 \times 10^9$ /л за наявності в крові або кістковому мозку бластів та відповідних показників крові, характерних для лейкозів, вказує на сублейкемічний лейкоз. Кількість лейкоцитів $< 4 \times 10^9$ /л за наявності у крові бластів свідчить про лейкопенічну форму лейкозу. Нормальне число лейкоцитів у крові з наявністю лейкозних бластів – ознака алейкемічного лейкозу.

7. Дати оцінку лейкоцитарної формули («ядерної формули» нейтрофілів) з метою встановлення типових змін при гострих та хронічних лейкозах:

– встановити наявність лейкемічного провалу (hiatus leukaemicus), патогенетична сутність якого полягає у втраті здатності лейкозних бластів до диференціювання при гострих лейкозах. Високий процентний вміст бластів (мієлобластів), а також відсутність дозріваючих форм нейтрофілів - мієлоцитів, метамієлоцитів

— поряд із незначним відсотковим вмістом паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів називають лейкемічним провалом, характерним головним чином для варіантів гострого мієлобластного лейкозу. При гострих лімфобластних лейкозах також має місце високий відсоток лімфобластів з відсутністю проміжних форм, що дозрівають, — пролімфоцитів, що деякі автори відносять до лейкемічного провалу; - Обчислити індекс ядерного зсуву (ІЯЗ) за формулою: % нейтрофілів з несегментованим ядром, поділений на % сегментоядерних нейтрофілів. ІЯЗ збільшений при ХМЛ. – встановити наявність лейкемічного (до бластів, промієлоцитів) гіперрегенеративного зсуву лейкоцитарної формули ліворуч, що є гематологічним маркером ХМЛ. Прийнято таке визначення цього виду зсуву: наявність малого відсотка лейкозних бластів ($< 20\%$), промієлоцитів з досить високим відсотковим вмістом атипових пухлинних мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів на тлі вираженого лейкоцитозу та абсолютної нейтрофілії.

8. Дати оцінку типових порушень лейкограми при лейкозах:

– встановити наявність базофільно-еозинофільної асоціації (абс. базофілія + абс. еозинофілія), характерною для ХМЛ;

– встановити наявність гранулоцитопенії (абсолютної нейтропенії) аж до агранулоцитозу, що притаманно гострих лейкозів (ОМЛ та ОЛЛ);

– встановити наявність значно вираженого протягом тривалого часу абсолютного лімфоцитозу ($> 10 \cdot 10^9$ /л лімфоцитів), що є раннім діагностичним критерієм хронічного лімфолейкозу навіть за відсутності в крові атипичних лімфобластів;

– встановити наявність вираженого відносного ($> 20\%$) та абсолютного моноцитозу ($\geq 1 \cdot 10^9$ /л), що може бути характерним для хронічного мієломоноцитарного та моноцитарного лейкозів варіантів мієлодиспластичних/мієлопроліферативних неоплазм, що часто передують ОМЛ;

– встановити відсутність базофілів, абсолютну еозинопенію або відсутність еозинофілів (анеозинофілію), які часто виявляються при ОМЛ.

9. Дати оцінку сумарного вмісту зрілоклітинних елементів крові (еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів):

– встановити наявність панцитопенії (еритропенія + лейкопенія + тромбопенія), що часто характерна для гострих лейкозів;

– встановити наявність панцитозу (лейкоцитоз + еритроцитоз + тромбоцитоз), характерного для істинної поліцитемії – хронічного лейкозу із групи злоякісних мієлопроліферативних неоплазм (хвороба Вакеса).

10. Оцінити порушення у системі еритроцитів:

– за даними вмісту Ер/л, Нв/л, гематокриту (НСТ), відсоткового вмісту ретикулоцитів та інших еритроцитарних показників встановити наявність анемії та охарактеризувати її за наявними критеріями;

– рання, виражена, прогресуюча анемія, як правило, нормохромна, нормоцитарна, арегенераторна, тяжкого ступеня, метапластичного генезу

— діагностична ознака гострих лейкозів (ОМЛ, ОЛЛ), що виявляється на перших етапах їх діагностування;

- нормохромна, нормоцитарна анемія легкого або середнього ступеня тяжкості, метапластичного генезу, що поступово прогресує в динаміці захворювання, спостерігається при ХМЛ;

– аутоімунна гемолітична гіпохромна анемія тяжкого ступеня виявляється на пізніх етапах В-ХЛЛ;

– встановити наявність абсолютного, еритропоетиннезалежного еритроцитозу із значним збільшенням вмісту гемоглобіну (гіперхромемія), що є одним із визначальних діагностичних критеріїв істинної поліцитемії.

11. Дати кількісну оцінку вмісту тромбоцитів:

– встановити наявність тромбоцитопенії та, відповідно, геморагічного синдрому, що виявляються на початкових етапах діагностування гострих лейкозів;

- Встановити наявність тромбоцитемії, що виявляється при хронічних злоякісних мієлопроліферативних неоплазмах (ХМЛ, справжня поліцитемія - хвороба Вакеса, есенціальна тромбоцитемія).

12. Оцінити прогностичні критерії лейкозів. Несприятливі прогностичні критерії:

- Збільшення сумарного числа лейкоцитів крові до значень $\geq 100 \cdot 10^9$ /л;

- Високий вміст бластів (рівень бластів може досягати 99%), що вимагає негайного зниження маси пухлинних бластів цитостатичну терапію;

– гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, нейролейкемія, тромбоцитопенія та анемія тяжкого ступеня при ХЛЛ та гострих лейкозах вказують на особливу тяжкість стану пацієнта та генералізацію пухлинного процесу.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ГЕМОПОЕЗУ

Основні патогенетичні принципи фармакокорекції дефіцитних анемії

Лікарські речовини, що стимулюють або пригнічують гемопоез (еритро- та лейкопоез).			
<i>Стимулятори гемопоезу</i>		<i>Інгібітори гемопоезу</i>	
Еритропоез	Лейкопоез	Еритро- і тромбопоез	Лейкопоез
При анеміях (гіпо- і гіперхромних)	При лейкопенії, агранулоцитозі	При поліцитемії (еритремії), хронічному мієло- і лімфолейкозі	При лейкозі, лімфогрануломатозі

Анемії, обумовлені дефіцитом заліза.

Розрізняють три стадії дефіциту заліза: передлатентний, латентний та маніфестний. Передлатентний дефіцит заліза характеризується зниженням запасів мікроелемента без зменшення витрачання заліза на еритропоез. Латентний дефіцит заліза спостерігається при виснаженні запасів мікроелемента в депо, проте ознак розвитку анемії немає. Маніфестний дефіцит заліза, або залізодефіцитна анемія (ЗДА), виникає при зниженні гемоглобінового фонду заліза.

Фармакотерапія ЖДА базується на введенні в організм заліза зі складу залізовмісних лікарських засобів. Для обґрунтованого вибору лікарських препаратів слід враховувати, що залізо всмоктується у 2 формах – гемовий (10%) та негемовий (90%) через щіткову облямівку кишечника. Кількість заліза, що надходить протягом доби з їжею, дорівнює приблизно 10-12 мг заліза (гемова + негемова), але тільки 1-1,2 мг (близько 10%) мікроелементу з цієї кількості абсорбується.

Для правильного вибору лікарського засобу необхідно пам'ятати, що в їжі залізо зустрічається тривалентне окисне (Fe^{3+}), у шлунку воно розчиняється і хелатується муцином, амінокислотами, цукрами та аскорбіновою кислотою, щоб бути придатним до всмоктування в лужному середовищі 12-палої кишківника у вигляді закисного двовалентного заліза (Fe^{2+}) через марганець-залежні білки-транспортери двовалентних металів (ДМТ1-білки). У клітинах слизової оболонки тонкого кишечника, під час процесу всмоктування, закисне залізо через білок

феропортин на базальній мембрані надходить у кров, де за допомогою мідь-залежних ферооксидаз окислюється до тривалентного стану і зв'язується з транспортним білком - трансферрином - і транспортується по всьому (печінка, селезінка) та до еритроїдних попередників у кістковий мозок. Потрапив у клітини за допомогою ендоцитозу комплекс Fe^{3+} – трансферин звільняє іони заліза, внутрішньоклітинний вільний пул якого відіграє важливу роль у регуляції проліферації клітини, синтезі гемінових білків, експресії трансферинових рецепторів, синтезу активних радикалів кисню та ін.

Біодоступність двовалентних солей заліза у кілька разів вища, ніж тривалентних, оскільки вони вільно дифундують через канали ДМТ1-білків та феропортин. Фармакологічний ефект препаратів швидкий, і нормалізація рівня гемоглобіну в середньому відбувається через 2 тижні – 2 місяці, а заповнення депо заліза відбувається вже через 3 – 4 місяці від початку лікування, залежно від тяжкості анемії та дозування препарату. У зв'язку з чим ВООЗ рекомендує препарати двовалентного заліза як стартову терапію залізодефіцитної анемії [World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guid for programme managers. Geneva. WHO (2001). [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf], last accessed Sept 9, 2015.]. Всмоктування іонів із препаратів тривалентного заліза повільніше, оскільки необхідна активна (енергозалежна) трансформація за участю ферооксидаз. Тому такі препарати вимагають більш тривалого застосування, а у разі дефіциту міді в організмі будуть неефективні взагалі.

Патогенетична фармакотерапія анемії базується на наступних принципах

- стимулювання синтезу гемоглобіну (міді сульфат)
- стимулювання синтезу гемоглобіну та інших гемовмісних білків, каталаз, пероксидаз, цитохромів (піридоксин, токоферолу ацетат).
- підвищення вмісту гемоглобіну в еритроцитах (наприклад, застосування препаратів, що містять двовалентне залізо - заліза сульфат, заліза фумарат, заліза хлорид (Тардиферон, Хеферол та ін) та препаратів, що містять тривалентне залізо –гідроксиду полімальтозат (Феррум Лек», «Мальтофер та ін.).

- стимулювання еритропоезу та диференціації еритроцитів (ціанокобаламін, фолієва кислота, аскорбінова кислота, піридоксин, рибофлавін, токоферолу ацетат, препарати еритропоетину-Рекормон, Емавейл, Епобіокрин Епомакс та інші).

Протианемічні препарати, що містять двовалентне залізо, є донорами іонів заліза, які беруть участь у синтезі гемоглобіну. ІІІ, що містять тривалентне залізо, стимулюють утворення глобіну, це приводить до підвищення рівня гемоглобіну.

Протианемічні препарати, що містять мідь, є донорами іонів міді, які необхідні для відновлення підтримки мідьвмісних ферментів, а також беруть участь у транспорті заліза крізь слизову оболонку кишечника, включенні його в гем, стимулюванні дозрівання ретикулоцитів. Протианемічні препарати, що містять магній, є донорами іона магнію, що сприяє підтримці еластичності мембран еритроцитів.

Коамід сприяє переходу фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, синтезу ДНК, посиленню процесів поділу клітин. Тотема завдяки комбінованому складу забезпечує синтез гемоглобіну за рахунок заліза, бере участь у окисно-відновних процесах за рахунок магнію та марганцю. У Фероплекті та Фероплексі аскорбінова кислота забезпечує всмоктування заліза, що міститься у препараті. Ціанокобаламін сприяє переходу фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, синтезу ДНК, посиленню процесів поділу клітин, бере участь у синтезі метильних груп і в утворенні нуклеїнових кислот, а також є фактором росту, необхідним для нормального кровотворення й дозрівання еритроцитів. Фолієва кислота стимулює синтез пуринових і піримідинових нуклеотидів, посилює процеси дозрівання мегалобластів і утворення нормобластів. Аскорбінова кислота сприяє всмоктуванню заліза в кишечнику, включенню його до складу гему, а також переходу фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву. Піридоксин і токоферолу ацетат стимулюють утворення гему. Рибофлавін сприяє утворенню у нирках еритропоетину, посиленню синтезу глобіну, збереженню відновленої форми фолієвої кислоти. Еритропоетини стимулюють проліферацію і диференціацію

клітин еритроїдного паростка внаслідок дії на специфічні рецептори еритропоетину, які містяться на попередниках еритроцитів у кістковому мозку.

Загальні етіопатогенетичні принципи фармакокорекції порушень згортання крові

Залежно від того, на яку систему гемостазу вони діють, можна виділити декілька основних груп: які безпосередньо впливають на згортання (коагулянти та антикоагулянти), що змінюють фібриноліз (процес розчинення згустків крові) (фібринолітики та інгібітори фібринолізу), що перешкоджають агрегації (антиагреганти).

Засоби, що розчиняють тромби та знижують ризик тромбоутворення.

- Антикоагулянти прямої дії (Гепарин, Фраксипарин, Клексан) та непрямой дії: кумарини (Варфарин, Синкумар, Фенілін), антагоністи вітаміну К.

Гепарини прийнято називати антикоагулянтами прямої дії. Безпосередньо гепарин антикоагулянтної активності не має. У крові гепарин взаємодіє із неактивною формою антитромбіну III (АТ III). В результаті антитромбін III переходить в активний стан і, у свою чергу, пов'язується з активними центрами факторів IIa, IXa, Xa, XIa і XIIa, що спричиняє придушення їхньої активності. Крім цього гепарин пригнічує протеолітичну активність тромбіну та фактора XIII і тим самим блокує перехід фібриногену до фібрину. Прискорене гепарином інгібування факторів IIa та Xa внаслідок утворення комплексів (IIa+АТIII+гепарин та Xa+АТIII+гепарин) є основним механізмом антикоагулянтного ефекту гепаринів.

Головний механізм дії антикоагулянтів непрямой дії — блокада кінцевого етапу синтезу (γ -карбоксілювання) у клітинах печінки вітамін-К-залежних факторів згортання крові (VII, X, IX та протромбіну — II) та двох природних антикоагулянтів — протеїну С та його кофактору протеїну S.

1. Антиагреганти (Ацетилсаліцилова кислота, Клопідогрель (Плавікс)).
2. Фібринолітики:

- Стрептокіназа, Урокиназа,
- рекомбінантний тканинний (ендотеліальний) активатор плазміногену (rt PA) Актелізе (Альтеплаза),

- удосконалені rt PA Тенектиплаза (Металізе),
- комплекс стрептокінази з плазміногеном (АПСАК) ін. Їх застосовують для профілактики та лікування тромбозу.
- Коагулянти та інгібітори фібринолізу сприяють зупинці кровотечі та їх називають гемостатиками (Менадіон, Етамзилат, Діцинон, Контрикал, Гордокс).

Загальні етіопатогенетичні принципи фармакокорекції лейкоцитозів та лейкопеній.

Для нормалізації рівня лейкоцитів необхідно боротися з основною патологією, що спричинила лейкоцитоз. Для терапії хвороб, що супроводжуються лейкоцитозом, використовуються антибактеріальні, противірусні, протигельмінтні лікарські препарати. Якщо високий вміст лейкоцитів обумовлений ревматологічною патологією, використовуються засоби, що пригнічують запальний процес (глюкокортикостероїди, імуносупресанти). Алергічні реакції ефективно купуються антигістамінними медикаментами та кортикостероїдами.

Якщо причиною розвитку лейкопенії став лікарський препарат (ятрогенні лейкопенії), необхідна термінове його скасування. При вираженому зниженні лейкоцитів або агранулоцитозі вдаються до введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (колонієстимулюючі фактори - фактори росту, Г-КСФ) або інфузії донорських гранулоцитів. Використовуються препарати гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора 2 видів:

- **G-CSF** – гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори. Сприяють швидкому зростанню нейтрофілів;
- **GM-CSF** – гранулоцитарно-макрофагальні колонієстимулюючі фактори. Викликають прискорене вироблення гранулоцитів та макрофагів.

Загальні етіопатогенетичні принципи фармакокорекції лейкозів

Сучасна концепція лікування лейкозу полягає в ерадикації лейкемічного клону, відновлення нормального кровотворення, досягнення тривалої безрецидивної ремісії.

Етапи фармакотерапії:

- 1) індукція ремісії, спрямована на досягнення повної гематологічної ремісії шляхом знищення основної маси лейкозних клітин та мінімізації залишкової хвороби;
- 2) консолідація (закріплення) ремісії, спрямована на подальше зниження маси пухлини та профілактику можливих рецидивів;
- 3) підтримка ремісії - підтримуюча терапія, що передбачає тривале застосування менш інтенсивних режимів лікування.

Основні напрямки терапії лейкозів:

- Застосування специфічних хіміотерапевтичних препаратів-цитостатиків;
- У ряді випадків використання променевої терапії, особливо при лікуванні нейролейкемії;
 - здійснення замісної терапії шляхом гемотрансфузії компонентів крові та стовбурових кровотворних клітин або трансплантації сингенного/алогенного кісткового мозку;
 - супутня терапія, спрямована на профілактику та лікування інфекційних ускладнень (антибіотики, протигрибкові засоби);
 - детоксикація організму з метою ослаблення токсичної дії цитостатиків;
 - симптоматична терапія

НАВЧАЛЬНІ ГЕМОГРАМИ
Приклади ситуаційних задач

Гемограма № 1

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
<p>Ер. – $2,9 \times 10^{12}/л$ ↓ Нб – 70 г/л ↓ КП (див.розрахунок) Ретикулоцити 10 % ↑ Лейкоцити $12,0 \times 10^9/л$ ↑ Базофіли 0 % Еозинофіли 2 % Нейтрофіли: 78% ↑ мієлоцити 0% метамієлоцити 6% паличкоядерні 12% сегментоядерні 60 %</p> <p>Лімфоцити – 15 % ↓ Моноцити 6 % Тромбоцити $480 \times 10^9/л$ ШОЕ – 17 мм/ч ↑</p> <p>В мазку: поодинокі нормобласти, поліхроматофіли</p>	<p>Еритроцитопенія, гіпохромна $КП = \frac{70г / л \times 3}{2,9 \times 10^2} = 0,7$ ↓</p> <p>Ретикулоцитоз, регенераторна лейкоцитоз N N Нейтрофілія, регенеративний зсув нейтрофілів ліворуч</p> <p>$ІЯЗ = \frac{18\%}{60\%} = 0,3$ лімфоцитопенія N тромбоцитоз внаслідок анемії підвищена</p> <p>регенеративні форми еритроцитів</p>
<p>Примітка: В анамнезі гостра крововтрата.</p>	
<p>Анемія регенераторна, нормобластична, гіпохромна, гостра постгеморагічна; лейкоцитоз; нейтрофілія з регенеративним зсувом ліворуч; лімфоцитопенія; тромбоцитоз. З урахуванням анамнезу, виявлені порушення відзеркалюють стимуляцію кровотворення, що відповідає кістковомозковій фазі компенсації гострої крововтрати та характерні для 4–5 доби після гострої крововтрати</p>	

Гемограма № 2

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
<p> $E_r - 1,4 \times 10^{12}/л \downarrow$ $Hb - 60 \text{ г/л} \downarrow$ $KП - 1,4 \uparrow$ Ретикулоцити – 0,1% \downarrow $HCT = 0,18 \downarrow$ $RDW = 18,5\% \uparrow$ $MCV = 128 \text{ фл} \uparrow$ $MCH = 50,0 \text{ пг/кл}$ $MCHC = 39,0 \text{ г/дл}$ Лейкоцити – $2,5 \times 10^9/л \downarrow$ Базофіли – 0% Еозинофіли – 2% Нейтрофіли – 42% \downarrow мієлоцити – 0% метамієлоцити – 0% паличкоядерні – 1% сегментоядерні – 41% \downarrow Лімфоцити – 50% \uparrow Моноцити – 6% Тромбоцити – $40,0 \times 10^9/л$ В мазку: мегалоцити, мегалобласти, пойкилоцитоз, еритроцитити з кільцями Кебота, тільцями Жоллі, гіперсегментовані нейтрофіли </p>	<p> Значна еритроцитопенія Гіперхромія арегенаторна анізоцитоз Значна лейкопенія N нейтропенія $IЯЗ = 0,02 \downarrow$ зсув ЛФ праворуч лімфоцитоз норма тромбоцитопенія клітини мегалобластичного типу кровотворення, дегенеративні форми еритроцитів і лейкоцитів характерні для мегалобластичних анемії; наявність гіперсегментованих нейтрофілів свідчить про зсув ЛФ праворуч </p>
<p> Анемія, арегенаторна, мегалобластична, макроцитарна; лейкопенія, нейтропенія зі зсувом ЛФ праворуч, лімфоцитоз; тромбоцитопенія. Панцитопенія, арегенаторна анемія, зсув ЛФ праворуч свідчать про зниження рівня активності кісткового мозку – пригнічення гемопоезу. Гіперхромія, мегалобласти, мегалоцити вказують на В12-дефіцитну анемію. </p>	

Гемограма № 3

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
<p>Ер. – $1,2 \times 10^{12}/л$ ↓ НЬ – 40 г/л ↓ КП = 1,0 Ретикулоцити – 25 %↑</p> <p>Лейкоцити – $15,0 \times 10^9/л$ ↑ Базофіли – 0% Еозинофіли – 1% Нейтрофіли: 75%↑ Мієлоцити – 0% Метамієлоцити – 5% ↑ Паличкоядерні – 10% ↑ Сегментоядерні – 60%</p> <p>Лімфоцити – 21% Моноцити – 3% Тромбоцити – $200 \times 10^9/л$</p> <p>В мазку: тороцити, (мішенеподібні еритроцити), мікроцити, гіпохромні еритроцити, нормобласти у великій кількості, пойкилоцити</p>	<p>еритроцитопенія</p> <p>нормохромія гіперретикулоцитоз</p> <p>лейкоцитоз N N абс. нейтрофілія ($7,5 \times 10^9/л$)↑ регенеративний зсув ліворуч ІЯЗ = 0,25↑</p> <p>N ($3,1 \times 10^9/л$) N ($0,45 \times 10^9/л$) в межах норми</p> <p>дегенеративні форми еритроцитів, характерні для мікроцитарної, гемолітичної анемії – таласемії; нормобласти – ознака посиленої регенерації еритроцитів</p>
<p>Анемія тяжкого ступеня, мікроцитарна, нормобластична, нормохромна, гіперрегенераторна; нейтрофільний лейкоцитоз із регенеративним зрушенням ліворуч. Така картина крові характерна для спадкової гемолітичної анемії, що відноситься до групи гемоглобінопатій – таласемії.</p>	

Гемограма № 4

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
<p>Ер. – $1,5 \times 10^{12}/л$ ↓ Нь – 50 г/л ↓ КП = 1,0 Ретикулоцити – 7% ↑</p> <p>Лейкоцити – $3,5 \times 10^9/л$ ↓ Базофіли – 1% Еозинофіли – 1% Нейтрофіли: 26% ↓</p> <p>Мієлоцити – 0% Метамієлоцити – 0% Паличкоядерні – 1% Сегментоядерні – 25%</p> <p>Лімфоцити – 65% ↑ Моноцити – 7% Тромбоцити – $100 \times 10^9/л$ ШОЕ – 15 мм/час ↑ В мазку: мікросфероцитоз</p>	<p>еритроцитопенія нормохромна регенераторна</p> <p>лейкопенія N N абс. нейтропенія ($0,9 \times 10^9/л$ ↓)</p> <p>відн. лімфоцитоз N</p> <p>тромбоцитопенія збільшена</p> <p>дегенеративні форми еритроцитів, характерні для мембранопатії – спадкової гемолітичної анемії</p>
<p>Примітка. Мікросфероцити складають 40 % (від загального числа Ер.). Осмотична резистентність еритроцитів знижена.</p>	
<p>Анемія тяжкого ступеня, нормохромна, нормобластична, регенераторна, мікроцитарна; лейкопенія, абс. та відносна нейтропенія, відносний лімфоцитоз; тромбоцитопенія. Панцитопенія: анемія, абс. нейтропенія та тромбоцитопенія – вказують на пригнічення мієлопоезу. З урахуванням виявлення мікросфероцитів та зниження осмотичної резистентності еритроцитів, виявлена анемія – це спадкова, гемолітична еритропатія (мембранопатія), мікросфероцитарна анемія Мінковського – Шоффара (з ознаками кістковомозкової недостатності)</p>	

Гемограма № 5

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
<p>Еритроцити – $3,2 \cdot 10^{12}/л$ ↓ Нь – 80 г/л ↓ КП – 0,7 ↓ Ретикулоцити – 0,4 % Лейкоцити – $39,0 \cdot 10^9/л$ ↑ Базофіли – 0 % Еозинофіли – 0 % Нейтрофіли – 97% ↑ мієлоцити – 10 % ↑ метамієлоцити – 25 % ↑ паличкоядерні – 32% ↑ сегментоядерні – 30% ↓ Лімфоцити – 2 % ↓</p> <p>Моноцити – 1 % ↓ ШОЕ – 69 мм ↑ Тромбоцити – $120,0 \cdot 10^9/л$ В мазку: токсична зернистість нейтрофілів</p>	<p>еритроцитопенія</p> <p>гіпохромія</p> <p>лейкоцитоз</p> <p>анеозинофілія нейтрофілія ІЯЗ = 2,2 ↑</p> <p>гіперрегенеративний зсув ліворуч</p> <p>лімфоцитопенія ($0,78 \cdot 10^9/л$ ↓)</p> <p>відн. моноцитопенія ($0,39 \cdot 10^9/л$ N) ШОЕ значно збільшена тромбоцитопенія дегенеративні форми сегментоядерних нейтрофілів</p>
<p>Примітка. стафілококкова бактеріємія, прояви тяжкої ендотоксемії, сепсису.</p>	
<p>Анемія середньої тяжкості, гіпохромна, нормобластична, гіпорегенераторна; лейкоцитоз, абс. та відносна нейтрофілія з гіперрегенеративним зсувом ліворуч та наявністю в мазку нейтрофілів з токсичною зернистістю; лімфоцитопенія; моноцитопенія; тромбоцитопенія.</p>	

Гемограма № 6

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
Еритроцити – $3,9 \times 10^{12}/л$ Гемоглобін – 120 г/л КП – 0,9 Ретикулоцити – 1%	Анемія нормохромія регенераторна
Лейкоцити – $1,0 \cdot 10^9/л \downarrow$ Еозинофіли – 0,5% \downarrow Базофіли – 0 % Нейтрофіли – 0 %	значна лейкопенія, еозинопенія, агранулоцитоз (відсутність нейтрофілів)
Лімфоцити – 82 % \uparrow Моноцити – 17,5 % \uparrow Тромбоцити – $220 \cdot 10^9/л$ ШОЕ – 17 мм/час	лімфоцитоз моноцитоз в межах норми збільшена
Лейкопенія, агранулоцитоз. Така картина крові може бути характерною для імунного агранулоцитозу. Необхідно дослідити титр протилейкоцитарних аутоантитіл у крові (проба Кумбса).	

Гемограма № 7

Гематологічні показники	Оцінка окремих показників крові
Еритроцити – $1,5 \times 10^{12}/л \downarrow$, Гемоглобін – 50 г/л \downarrow , КП – 1,0, Ретикулоцити – 0%	Анемія, нормохромна, арегенераторна
Лейкоцити – $0,9 \times 10^9/л \downarrow$ Базофіли 0%, Еозинофіли 0 %, Нейтрофіли: 15% \downarrow , Мієлоцити 0 %, Юні 0 %, Паличкоядерні 0 %, Сегментоядерні 15 % \downarrow Лімфоцити – 70 % \uparrow , Моноцити 15 % \uparrow , Тромбоцити $20 \times 10^9/л \downarrow$ ШОЕ 49 мм/год \uparrow	Лейкопенія, анеозинофілія, ймовірний агранулоцитоз Лімфоцитоз, моноцитоз, виражена тромбоцитопенія значно збільшена
Примітка: ангіна з некротичними нальотами.	
Панцитопенія, анемія нормохромна, нормобластична, арегенераторна; агранулоцитоз; лімфоцитопенія, моноцитоз; тромбоцитопенія. Така картина крові може бути характерною для мієлотоксичного агранулоцитозу	

Рекомендована література

Основна:

1. Патофізіологія системи крові : навч. посіб. / В. О. Костенко, О. Є. Акімов, А. М. Єлінська, І. О. Ковальова. – Львів : Видавництво Магнолія. - 2022. - 164 с.
1. Атаман О. В. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. У 2-х т. Т. 1 : Загальна патологія / О. В. Атаман. - 3-тє вид. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 584 с.
2. Атаман О. В. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. У 2-х т. Т. 2 : Патофізіологія органів і систем / О. В. Атаман. - 3-тє вид. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 448 с.
3. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навчальний посібник / О. В. Атаман. - 6-те вид. оновл. та допов.- Вінниця : Нова книга, 2021. - 568 с.
4. Патологічна фізіологія : підруч. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / М. С. Регеда [та ін.] ; за ред. М. С. Регеди, А. І. Березнякової. - 2-ге вид., допов. та переробл. - Львів : Магнолія 2006, 2021. - 490 с.

Додаткова:

1. Кумар, Віней. Основи патології за Роббінсоном : для лікарів-практиків, науковців, студентів і лікарів-інтернів. Т. 1 / В. Кумар, А. К. Аббас, Д. К. Астер ; наук. ред. пер.: І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. - пер. 10-го англ. вид. - Київ : Медицина, 2019. - 420 с.
2. Кумар, Віней. Основи патології за Роббінсоном : для лікарів-практиків, науковців, студентів і лікарів-інтернів. Т. 2 / В. Кумар, А. К. Аббас, Д. К. Астер ; наук. ред. пер.: І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. - пер. 10-го англ. вид. - Київ : Медицина, 2020. - 532 с.
3. Anemia in the Young and Old. Diagnosis and Management / Robert T. Means Jr. (Editor). –(2019).- Springer Nature Switzerland AG.-220 p. ISBN 978-3-319-96486-7.
4. Clinical laboratory hematology / Shirlyn B. McKenzie, J. Lynne Williams, Kristin Landis-Piwowar. — Third edition (2015). Pearson Education, Inc.- 1037 p. ISBN 978-0-13-307601-1

5. Color Atlas Of Clinical Hematology. Molecular and Cellular Basis of Disease / A.VictorHoffbrand, Paresh Vyas, Elías Campo, Torsten Haferlach, Keith Gomez .- Fifth edition (2019). John Wiley & Sons Ltd.- 595 p.
6. Pathophysiology of Blood Disorders / H. Franklin Bunn, Jon C. Aster.- (2011) The McGraw-Hill Companies, Inc. 353 p.- ISBN: 978-0-07-171378-8
7. Wintrobe's Clinical Hematology / Editors, John P. Greer [and 8 others].- Fourteenth edition (2019).- Wolters Kluwer.- 7187 p. ISBN 9781496347428

Електронні ресурси

1. Електронний каталог наукової бібліотека ЗДМФУ. URL : https://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe
2. Електронний репозитарій ЗДМФУ IRZSMU. URL : <https://dspace.zsmu.edu.ua/>
3. Е-бібліотека навчальних матеріалів. URL : https://lib.zsmu.edu.ua/p_88.html