

Т. В. Ащеулова, Н. М. Герасимчук, О. А. Кочубєй

ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ ТА ОРГАНІВ КРОВОТВОРЕННЯ

***Навчальний посібник
для самостійної роботи здобувачів вищої медичної освіти,
лікарів-інтернів, гематологів,
терапевтів, лікарів-лаборантів***

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Т. В. Ащеулова, Н. М. Герасимчук, О. А. Кочубєй

ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ ТА ОРГАНІВ КРОВОТВОРЕННЯ

***Навчальний посібник
для самостійної роботи здобувачів вищої медичної освіти,
лікарів-інтернів, гематологів,
терапевтів, лікарів-лаборантів***

**Харків
ХНМУ
2024**

УДК 616.15-074/-078(075.8)

A98

Затверджено Вченою радою ХНМУ.

Протокол № 5 від 23.05.2024.

Рецензенти:

Рудик Ю. С. – д-р мед. наук, проф. (ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої України»).

Катеренчук І. П. – д-р мед. наук, проф. (Полтавський державний медичний університет МОЗ України).

A98 Діагностика захворювань крові та органів кровотворення : навч. посіб. для самост. роботи здобувачів вищої мед. освіти, лікарів-інтернів, гематологів, терапевтів, лікарів-лаборантів / Т. В. Ащеулова, Н. М. Герасимчук, О. А. Кочубей. Харків, ХНМУ, 2024. 84 с.

У світі сучасних уявлень викладені дані про схему кровотворення, функції та морфології клітин крові. Висвітлено клінічна інтерпретація показників периферичної крові, мієлограми, біохімічних параметрів, що відображають обмін заліза в організмі, імуногематологічних тестів. Описано маркери гемоглобінопатій і ензимопатій, мембранопатій еритроцитів. Викладено симптоми, синдроми, класифікації та нозологічні форми анемії і гемобластозів, найбільш часто трапляються в гематологічній практиці

УДК 616.15-074/-078(075.8)

© Харківський національний
медичний університет, 2024
© Ащеулова Т. В., Герасимчук Н. М.,
Кочубей О. А., 2024

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Розділ 1. КРОВОТВОРЕННЯ. КЛІТИНИ КРОВІ | 4 |
| 1.1. Сучасні уявлення про кровотворення | 4 |
| 1.2. Основні етапи кровотворення | 5 |
| 1.3. Еритропоєз. Морфологія та функції клітин | 6 |
| 1.3.1. Значення ретикулоцитів | 8 |
| 1.3.2. Еритроцити та гемоглобін, їх функції | 9 |
| 1.4. Якісні зміни еритроцитів | 12 |
| 1.4.1. Зміна розміру еритроцитів | 12 |
| 1.4.2. Клініко-діагностичне значення анізоцитозу | 12 |
| 1.4.3. Зміна форми еритроцитів | 13 |
| 1.4.4. Зміни у забарвленні еритроцитів | 17 |
| 1.4.5. Включення в еритроцитах | 18 |
| 1.4.6. Еритроцитарні показники | 20 |
| 1.5. Тромбоцитопоєз. Морфологія та функція клітин | 22 |
| 1.5.1. Тромбоцитарні показники | 23 |
| 1.6. Гранулоцитопоєз | 24 |
| 1.6.1. Мієлобласт, промієлоцит, мієлоцит, метамієлоцит | 24 |
| 1.6.2. Диференціація зрілих і незрілих гранулоцитів. Паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли | 26 |
| 1.6.3. Функції нейтрофілів | 30 |
| 1.6.4. Функції еозинофілів | 30 |
| 1.6.5. Функції базофілів | 31 |
| 1.6.6. Зміна кількості та морфології гранулоцитів при патології . . . | 31 |
| Розділ 2. АНЕМІЇ | 35 |
| 2.1. Класифікація анемії | 35 |
| 2.2. Гостра постгеморагічна анемія | 39 |
| 2.3. Обмін і роль заліза в організмі | 40 |
| 2.4. Залізодефіцитні анемії | 42 |
| 2.5. Анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів (сидеробластні анемії) | 46 |
| 2.6. Обмін і роль вітаміну В ₁₂ в організмі | 47 |
| 2.7. Анемії, обумовлені дефіцитом фолієвої кислоти | 51 |
| 2.8. Причини й ознаки гемолітичних анемії | 52 |
| 2.9. Спадковий мікросфероцитоз | 55 |
| 2.10. Стоматоцитар на гемолітична анемія (стоматоцитоз) | 57 |
| Розділ 3. ГЕМОБЛАСТОЗИ | 58 |
| 3.1. Класифікація гемобластозів | 58 |
| 3.2. Гострі лейкози (ГЛ) | 59 |
| 3.3. Хронічні лімфолейкози | 70 |
| 3.4. Парапротейнічні гемобластози (ППГ) | 73 |
| ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ | 79 |
| ЛІТЕРАТУРА | 83 |

Розділ 1. КРОВОТВОРЕННЯ. КЛІТИНИ КРОВІ

1.1. Сучасні уявлення про кровотворення

Кров як структурний компонент організму – складна функціональна система, що включає в себе органи кровотворення та кроворуїнування, кров у судинному руслі та депо.

Функцію системи крові забезпечують також печінка, нирки, шлунково-кишковий тракт, ендокринні залози, нервова система. Так, **печінка** – депо заліза, вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти, місце синтезу основних білків плазми крові та ін.

Основні функції крові:

- 1) транспортна (транспорт поживних речовин, вітамінів, гормонів, продуктів обміну речовин, медіаторів);
- 2) дихальна (забезпечення переносу O₂ та CO₂);
- 3) трофічна;
- 4) екскреторна;
- 5) захисна (імунітет гуморальний та клітинний);
- 6) гомеостатична (здатність згортатися – утворювати згусток при пошкодженні судини);
- 7) регуляторна (кислотно-лужна і онкотична рівноваги);
- 8) терморегуляторна (обумовлена теплопровідністю та теплоємністю).

Кровотворення (гемопоез) – складний багатостадійний процес утворення формених елементів крові. Зрілі формені елементи крові чітко розрізняються (диференційовані) за структурою і функціями. Спеціалізація, дозрівання клітин крові – основний процес у кровотворенні. Надзвичайно важлива в цьому процесі висока проліферативна активність (здатність до поділу) кровотворних клітин. Завдяки їй органи кровотворення у людини масою 70 кг щодоби напрацьовують 2×10^{11} еритроцитів, $4,5 \times 10^{10}$ нейтрофілів, $1,0 \times 10^9$ моноцитів, $1,75 \times 10^{11}$ тромбоцитів. Саме ця кількість клітин щодоби руйнується в організмі в нормі. Таким чином, система крові – постійно оновлюється (регенерує).

Після народження кровотворення можна розділити на дві гілки: мієлопоез і лімфопоез.

Мієлопоез (кістковомозкове кровотворення) – утворюються: еритроцити (еритропоез), гранулоцити (гранулоцитопоез), моноцити (моноцитопоез), тромбоцити (тромбоцитопоез) і деяка частина лімфоїдних клітин. *Кістковий мозок* – також місце функціонування клітин-попередниць гемопоезу.

Лімфопоез – в органах лімфоїдної системи: вилочкова залоза, селезінка та лімфатичні вузли. Утворюються різні види лімфоїдних клітин: Т-лімфоцити, В-лімфоцити, НК-клітини (природні кілери).

Основні функції органів кровотворення представлені в *табл. 1*.

Основні функції органів кровотворення

| Органи кровотворення | Функція |
|--|---|
| Центральні органи | |
| 1. Червоний кістковий мозок (плоскі губчасті кістки та епіфізи трубчастих кісток) | Кровотворна (дозрівання еритроцитів, гранулоцитів, моноцитів, тромбоцитів, В-лімфоцитів і попередників Т-лімфоцитів), центральний орган імунної системи, депо формених елементів крові |
| 2. Тимус (вилочкова залоза) | Центральний орган лімфоцитопоезу й імуногенезу – завершення дозрівання Т-лімфоцитів, відповідальних за клітинний імунітет |
| Периферичні органи | |
| 1. Селезінка | «Кладовище еритроцитів» (макрофаги селезінки поглинають зруйновані еритроцити, виділяючи в кров білірубін і Fe у вигляді трансферину); – бере участь у руйнуванні тромбоцитів; депо крові; – захисна функція (очищає кров від антигенів, імунних комплексів); – бере участь у формуванні гуморального та клітинного імунітету; джерело ранньої імунної відповіді |
| 2. Лімфатичні вузли | Здійснюють лімфоцитопоез й імунологічний захист |
| 3. Лімфатична система слизових оболонок: – глоткове кільце Пирогова; – солітарні фолікули та Пейерові бляшки кишечника; – апендикс; – бронхіальні лімфовузли | Виконує локальний імунний захист |

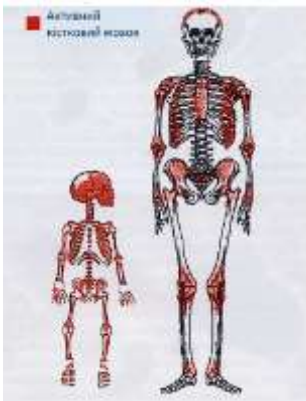


Рис. 1. Кістковий мозок дитини і дорослої людини

У дитини червоний (активний) кістковий мозок розташовується в усіх кістках скелету, а з 3–4-річного віку починається поступове його заміщення на жировий.

У дорослої людини червоний кістковий мозок розташовується у губчастій кістці скелету та епіфізах трубчастих кісток (рис. 1).

1.2. Основні етапи кровотворення

Сучасні методи дослідження переконаливо показали, що клітини всіх відростків кровотворної системи утворюються з єдиної клітини-попередниці **поліпотентної стовбурової кровотворної клітини (ПСКК)**.

Стовбурові клітини утворюються в ембріогенезі у жовтковому мішку й потім витрачаються протягом життя, утворюють і змінюють один за одним клітинні клони. Велика частина стовбурових клітин не ділиться, а знаходиться у резервному стані (стані спокою).

Стовбурові клітини постійно рециркулюють по системі крові, забезпечуючи єдність кровотворення, тому пунктати, взяті з різних місць, практично однакові за клітинним складом. Кількість стовбурових клітин у кістковому мозку дуже мала – близько 1 на 100 000 клітин. У ще меншій кількості їх виявляють у периферичній крові. За морфологією, при звичайному гематологічному забарвленні стовбурові клітини не відрізняються від лімфоцитів.

Паренхіму кісткового мозку складають клітини-попередниці гемопоезу, морфологічно диференційовані; діляться і дозрівають клітини еритроїдного, гранулоцитарного, моноцитарного, тромбоцитарного та частково лімфоїдного рядів. Залежно від ступеня диференціювання та здатності до поділу в схемі кровотворення розрізняють 6 класів клітин.

Стовбурові клітини в схемі кровотворення становлять I клас – поліпотентні клітини-попередниці.

II клас – частково диференційовані поліпотентні клітини, які можуть розвиватися (спеціалізуватися) у декількох напрямках (від 2 до 5).

III клас – монопотентні (уніпотентні) попередники, які також не здатні до тривалої самопідтримки, але мають проліферативні властивості та можуть диференціюватися у певному напрямку під впливом гуморальних регуляторів (лейко-, еритро- та тромбопоетинів). До цього класу відносять колонієутворюючу в культурі клітину (КОУк), еритропоетин- і тромбопоетин-чутливу клітину, а також клітину-попередницю T-лімфоцитів і клітину-попередницю B-лімфоцитів.

IV клас – морфологічно проліферуючі клітини, що розпізнаються, включають в себе бластні клітини кожного відростка кровотворення: лімфобласти, плазмобласти, монобласти, мієлобласти, еритробласти, мегакаріобласти.

V клас об'єднує дозріваючі клітини кожного з відростків гемопоезу.

VI клас – зрілі клітини з обмеженим строком життя. Включає еритроцити, сегментоядерні нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, тромбоцити, T- і B-лімфоцити, зрілі плазматичні клітини. Моноцити периферичної крові не є остаточно зрілими клітинами – в різних органах і тканинах організму вони утворюють органо- та тканинспецифічні макрофаги.

1.3. Еритропоез. Морфологія та функції клітин

У кістковому мозку відбувається постійне оновлення клітин червоного ряду в результаті їх проліферації (ділення) та дозрівання. Життєвий цикл клітин червоного ряду проходить три етапи:

- проліферація і дозрівання ядерних клітин у кістковому мозку;
- циркуляція еритроцитів у циркулюючій крові;
- руйнування еритроцитів.








До проліферуючого пулу, тобто до групи клітин, які діляться, відносяться еритробласти, базофільні та частково поліхроматофільні нормобласти.

Останні діляться в обмежених межах – тільки їх ранні великі форми. При описі ядерних клітин червоного ряду може бути використано назву як «нормобласт», так і «нормоцит». Пул дозріваючих клітин включає інші поліхроматофільні нормобласти, оксифільні нормобласти, ретикулоцити.

Термінологія морфологічно ідентифікованих клітин еритропоезу представлена у *табл. 2*.

Таблиця 2

Термінологія морфологічно ідентифікованих клітин еритропоезу

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |  |  |
| | | | Базофільний | Поліхроматофільний | Оксифільний | | |
| 1 | Проеритробласт | | -»- еритробласт | -»- еритробласт | -»- еритробласт | Ретикулоцит | Еритроцит |
| 2 | Еритробласт | Пронормобласт | -»- нормобласт | -»- нормобласт | -»- нормобласт | | |
| 3 | Еритробласт | Пронормоноцит | -»- нормоцит | -»- нормоцит | -»- нормоцит | | Нормоцит |

Примітка: 1 – термінологія клітин еритропоезу відповідно до класифікації ВООЗ; 2 – за І. А. Кассирським, Г. А. Алексєєвим; 3 – за А. І. Воробйовим

Молоді незрілі форми еритроцитів, що тільки надійшли з кісткового мозку, називають *ретикулоцитами* з базофільною зернисто-сітчастою субстанцією (substantia reticulofilamentosa), яка виникає при суправітально прижиттєвому забарвленні на початку у вигляді грудочок, а потім, у міру дозрівання ретикулоцитів, у вигляді клубків, сіточок або окремих пилинок. Ця грануляція являє собою агрегати зі структур, які містять РНК: мітохондрій, рибосом, залишків ендоплазматичної мережі, наявних у ретикулоциті. У міру дозрівання ретикулоцитів кількість сітчастої субстанції в них зменшується (*рис. 2*). За ступенем зрілості визначають 5 груп ретикулоцитів:

I – ядерні клітини, тобто нормобласти, навколо ядра яких у вигляді корони або віночка розташовується базофільна ретикулярна сіточка. Це вінчикоподібні ретикулоцити.

II – грудочко- або клубочкоподібні ретикулоцити.

III – повносітчасті ретикулоцити.

IV – неповносітчасті ретикулоцити.

V – пилоподібні ретикулоцити.

Всі еритроцити проходять стадію ретикулоцитів. Поступаючи з кісткового мозку у периферичну кров, ретикулоцити протягом приблизно півтори доби втрачають базофільну субстанцію і перетворюються на зрілі еритроцити.

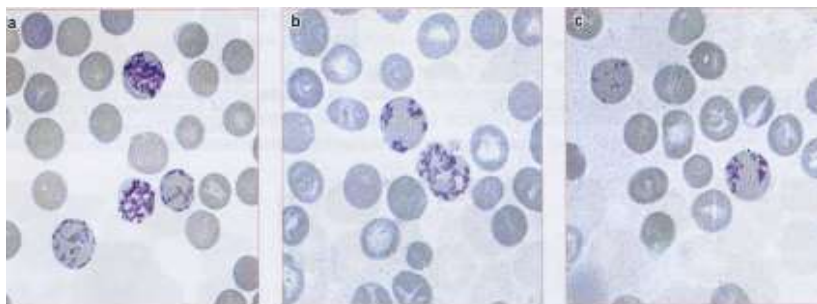


Рис. 2 (а, b, с). Ретикулоцити, $\times 1000$

У дорослої людини в периферичній крові 2–10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів (0,7 %), *межі норми* – 0,2–1,2 %.

1.3.1. Значення ретикулоцитів

За кількістю ретикулоцитів судять про: ефективність еритропоезу; ефективність лікування препаратами заліза, вітаміном V_{12} , фолієвою кислотою.

Клінічне значення зміни ретикулоцитів.

Збільшення:

- гостра кровотеча (понад 6–10 % обсягу втрати крові на 3–4-й день після геморагій);
- гострий гемоліз (до 20–25 % і вище);
- гемолітичні анемії (як відповідь на потребу в еритроцитах);
- лікування гемопоетичними препаратами (залізо, вітаміни, фолієва кислота).

Зменшення:

- хронічні залізодефіцитні анемії (не ліковані);
- мегалобластні анемії;
- гіпо- та апластичні анемії.

Кількість ретикулоцитів починає збільшуватися з 4-го дня, максимум – на 8–9-й день і повертається до норми в кінці другого тижня (*рис. 3*).

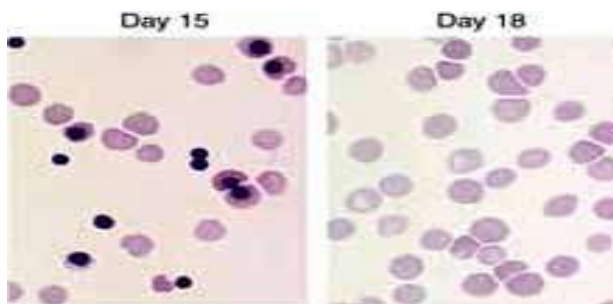


Рис. 3. Збільшення кількості рекулоцитів

1.3.2. Еритроцити та гемоглобін, їх функції

Еритроцити – зріла без'ядерна клітина червоного ряду рожевого кольору. Має форму двоякоувігнутого диску, тому під мікроскопом центральна частина клітини виглядає блідіше, її називають центральним просвітленням. Така форма клітини забезпечує їй більшу поверхню, що бере участь в обміні газів. *Норма:* у чоловіків – $4,0\text{--}5,0 \times 10^{12}$; у жінок – $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}$; у дітей до 1 року – $3,3\text{--}4,9 \times 10^{12}$, 1–6 років – $3,5\text{--}4,5 \times 10^{12}$, 6–12 років – $3,5\text{--}4,7 \times 10^{12}$, 12–16 років – $3,6\text{--}5,1 \times 10^{12}$ (рис. 4).

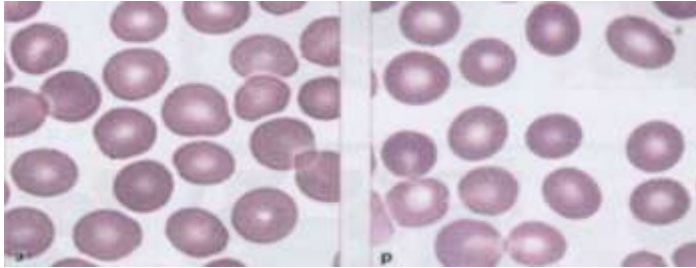


Рис. 4 (g, p). Еритроцити, 1×1000

У нормі тривалість життя еритроциту – близько 120 днів. Організм намагається підтримувати приблизно однакову кількість циркулюючих еритроцитів. При цьому старі еритроцити знищуються у селезінці, а нові утворюються у кістковому мозку.

Функції еритроцитів:

1. Транспорт кисню та вуглекислоти за допомогою гемоглобіну (Hb).
2. Буферна роль в регуляції кислотно-лужної рівноваги (КЛР).
3. Участь у регуляції іонної рівноваги плазми.
4. Адсорбція на собі амінокислот і ліпідів.
5. Адсорбція токсинів і антитіл.
6. Участь у ферментативних процесах.
7. Участь у пігментному обміні.
8. Визначення групи та резус-фактора крові.

На рівень еритроцитів впливають такі фізіологічні чинники:

1. Вік. Відзначається еритроцитоз у новонароджених. У першу добу після народження рівень Ер – $6,0 \times 10^{12}$; НВ – 210–220 г/л (пов'язано з явищами внутрішньоутробної гіпоксії).
2. Стать. У жінок кількість еритроциту у крові нижча, ніж у чоловіків (інгібуючий вплив естрогенів на еритропоез).
3. Фізичне навантаження збільшує кількість еритроцитів.
4. Підйом на висоту супроводжується розвитком еритроцитозу.
5. Емоційні, стресові ситуації, посилене потовиділення, голодування сприяють збільшенню кількості еритроцитів.

6. Кількість еритроцитів може трохи знизитися фізіологічно після їжі, в період між 17.00 і 7.00 годинами.

7. Проведення взяття біологічного матеріалу у пацієнта в положенні лежачи сприяє зменшенню кількості еритроцитів та гематокриту на 5–10 % внаслідок перерозподілу рідини з інтерстиціального простору шляхом циркуляції у зв'язку із зміною гідростатичного тиску на рівні нижніх кінцівок.

8. Тривалий венозний застій більше 2 хв під час проведення венопункції зумовлює збільшення кількості еритроцитів до 10 % і значне збільшення гематокриту.

Крім визначення кількості еритроцитів, у діагностиці використовують низку морфологічних характеристик еритроцитів, які оцінюються за допомогою автоматичного аналізатора (еритроцитарні індекси: середній об'єм еритроцитів (MCV); середній вміст гемоглобіну в еритроциті MCH; середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), ширина розподілу еритроцитів (RDW-CV), або візуально – у мазку крові під мікроскопом при підрахунку лейкоформули.

Гематокрит. Hematocrit (HCT)

Гематокрит – відношення об'єму еритроцитів до об'єму рідкої частини крові. Показник виражається у відсотках. Діти до 1 року: 32–49 %; 1–16 років: 32–45 %, дорослі: 35–54 %. Гематокрит залежить від маси, середнього об'єму еритроцитів та об'єму плазми. Відображає як кількість еритроцитів, а й їх розмір. Якщо розмір еритроцитів зменшується (як при залізодефіцитній анемії), гематокрит теж буде знижуватися.

Фізіологічно підвищений рівень гематокриту може спостерігатися у новонароджених та людей похилого віку. За рівня гематокриту менше 20 % спостерігається розвиток гострої серцевої недостатності. При рівні гематокриту вище 60 % спостерігається непрогнозований процес згортання крові. В артеріальній крові рівень гематокриту на 2 % вищий, ніж у венозній крові. Підвищення гематокриту відбувається зі збільшенням кількості еритроцитів чи зменшенні обсягу рідкої частини крові, що буває при надмірній втраті рідини організмом (наприклад, при діарейі). Зниження показника спостерігається при зменшенні кількості еритроцитів (через їх втрату, руйнування або зменшення їх утворення) або при гіпергідратації, коли людина отримує занадто багато рідини (наприклад, при надмірному введенні внутрішньовенних розчинів).

Гемоглобін (Hb) – дихальний пігмент – хромопротеїд, який складається з групи гема, що містить Fe, і білка (глобін). Молекула Hb містить 4 гема (4 %) та 1 глобін (96 %). Гемоглобін (95 %) – основний компонент еритроцитів; його головна функція – транспорт O₂ та CO₂ в організмі.

Гем однаковий у всіх видів гемоглобіну, забезпечуючи їх функціональну активність. Глобін забезпечує видову специфічність гемоглобіну. Глобін містить дві пари поліпептидних ланцюгів. З кожною парою ланцюгів пов'язано по одному гему. Кожний ланцюг нормальних типів Hb складається

з певного набору амінокислот. Залежно від амінокислотного складу розрізняють α -, β -, γ -, ϵ -поліпептидні ланцюги. *Норма гемоглобіну у чоловіка 130,0–160,0 г/л, у жінки 120,0–140,0 г/л.*

Гемоглобін виконує основну функцію еритроцитів. Він фіксує кисень і доставляє його до тканин. Це відбувається завдяки здатності гемоглобіну утворювати з киснем нетривке з'єднання *оксигемоглобін*, від якого кисень легко відщеплюється, дифундує у тканину, а оксигемоглобін знову перетворюється у відновлений Hb.

Гемоглобін P (первинний, примітивний) продукується з перших тижнів розвитку плоду. Продукція Hb P продовжується до 37 днів.

Гемоглобін F (фетальний) синтезується з 5-го тижня, досягає максимуму до 5-го місяця внутрішньоутробного життя плода.

Гемоглобін A (adult – дорослий) з'являється з 10-го тижня життя плоду.

Гемоглобін A₂ є другим компонентом Hb A.

У дорослого: Hb A – 95 %, Hb A₂ – 3,5 %, Hb F – 1–1,5 %.

Інтенсивні фізичні навантаження можуть зумовлювати збільшення концентрації гемоглобіну у крові.

Еритроцитози – це збільшення кількості циркулюючих у крові еритроцитів, які підрозділяються на абсолютні та відносні. Абсолютні еритроцитози внаслідок посилення еритропоезу можуть бути первинними та вторинними.

Первинні – еритремія – варіант хронічного лейкозу.

Вторинні (симптоматичні) – еритроцитоз:

– спричинені гіпоксією (при захворюванні легень, при ряді вроджених і набутих вад серця, метгемоглобінемії, підвищеному фізичному навантаженні, перебуванні на великих висотах, ожирінні);

– пов'язані з підвищеною продукцією еритропоетину (рак паренхіми нирки, гідронефроз та полікістоз нирок, рак паренхіми печінки, доброякісний сімейний еритроцитоз);

– пов'язані з надлишком адренокортикостероїдів або андрогенів в організмі (синдром Кушинга, феохромоцитома, гіперальдостеронізм).

Відносні еритроцитози характеризуються збільшенням вмісту еритроцитів на тлі згущення крові, зменшенням обсягу плазми. При цьому еритропоез не збільшений. Спостерігається при опіках, нестримному блюванні, проносах (особливо при холері), швидкому наростанні набряків.

Еритроцитопенії – це зменшення кількості циркулюючих у крові еритроцитів: після значних крововтрат; гемолітичних кризів; при анеміях різного генезу; при хронічних хворобах нирок (зменшення синтезу еритропоетину); цирозу печінки; гіпотиреозі; онкологічних захворюваннях кісткового мозку чи метастази інших пухлин у кістковий мозок; системних захворюваннях сполучної тканини; хронічних інфекціях; вагітності.

1.4. Якісні зміни еритроцитів

Аналіз якісних змін еритроцитів заснований на дослідженні їхньої морфології в мазку, пофарбованому за методом Романовського-Гімзи, і включає: визначення розміру, форми, забарвлення клітин і наявність ядра, включень у цитоплазмі. Зміна за розміром – анізоцитоз (табл. 3), зміна за формою – поїкілоцитоз, зміна за забарвленням – анізохромія. Дегенеративні форми – наявність патологічної зернистості, тілець Жоллі і кілець Кебота.

1.4.1. Зміна розміру еритроцитів

Анізоцитоз виражають цифрами, словами або плюсами: 1 або незначний анізоцитоз (+), при якому приблизно 25 % еритроцитів відрізняється розміром від нормальних еритроцитів; 2 або помірний анізоцитоз (++) , при якому приблизно 50 % еритроцитів відрізняються розміром від нормоцитів; 3 або виражений анізоцитоз (+++) , при якому приблизно 70–75 % еритроцитів відрізняються розміром від нормоцитів; 4 або різко виражений анізоцитоз (++++) , при якому майже всі еритроцити відрізняються своїм розміром від нормальних еритроцитів. Відзначаючи анізоцитоз, слід вказувати, еритроцитами якого розміру він представлений (анізоцитоз, обумовлений підвищенням кількості мікроцитів або макроцитів, або змішаний).

Таблиця 3

Анізоцитоз

| Ознака (норма) | Патологічні зміни | Захворювання |
|---|---|---|
| Нормоцити Діаметр (d) 7–7,5 мкм 68–70 % | <ul style="list-style-type: none">• Мікроцити d < 6,5 мкм у нормі 15,5 %• Макроцити d > 8 мкм у нормі 16,5 %• Мегалобласти, мегалоцити d ≥ 12 мкм | Мікроцитоз Двоякоувігнута форма та мікросфероцити (тобто округлої форми) Макроцитоз Округла або овальна форма, велика товщина, гіперхромні, відсутнє центральне просвітлення |

1.4.2. Клініко-діагностичне значення анізоцитозу

Фізіологічний анізоцитоз із-за макроцитів буває у новонароджених протягом перших двох тижнів життя і зазвичай зникає до двомісячного віку. Анізоцитоз у більш старшому віці – рання ознака анемії. При легких формах анемії анізоцитоз буває без інших морфологічних змін в еритроцитах. Мікроцити з'являються при залізодефіцитних, сидеробластних анеміях (при порушенні синтезу та утилізації порфіринів), при таласемії, пухлинах, у дітей при анеміях, зумовлених недостатнім харчуванням (рис. 5).

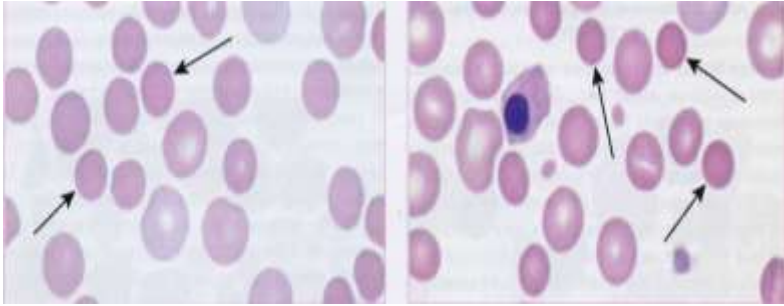


Рис. 5. Периферична кров. Мікросфероцити, $\times 1000$

Макроцити виявляються при регенерації крові, дефіциті вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти, одноманітному вигодовуванні немовлят козячим молоком (бідним фолієвою кислотою), анемії вагітних, захворюваннях печінки (особливо цирозах), недостатності функції щитоподібної залози, алкоголізмі, раку, поліпозі шлунка, лейкозах, терапії цитостатиками й імунодепресантами (рис. 6).

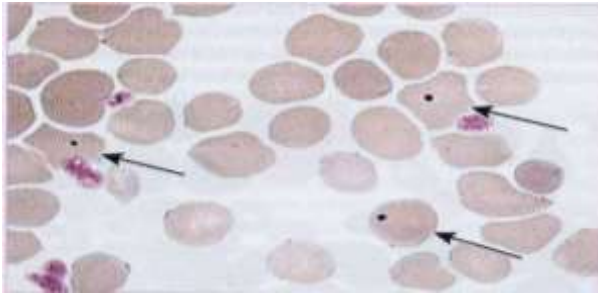


Рис. 6. Периферична кров. Макроцитоз. Тільця Жоллі в еритроцитах

1.4.3. Зміна форми еритроцитів

Появу у периферичній крові еритроцитів зміненої форми називають пойкилоцитозом. Зустрічаються наступні форми еритроцитів.

Сфероцити – еритроцити, що втратили двоякоувігнуту форму. Мають кулясту форму, велику товщину, у них відсутнє центральне просвітлення. Бувають сфероцити звичайних розмірів і мікросфероцити, діаметр яких – 4–6 мкм. Сфероцитоз при гемолітичній анемії Мінковського–Шоффара (спадковий мікросфероцитоз), гемолітичних анеміях, викликаних опіками, аутоімунних гемолітичних анеміях, несумісності крові за системою АВО, ДВЗ-синдромі, септицемії, штучних клапанах серця, штучних судинах.

Овалоцити (еліптоцити) – еритроцити овальної форми (рис. 7). Відзначаються при таких гемолітичних анеміях, як спадковий овалоцитоз і таласемія, при важких залізодефіцитних, мегалобластичних анеміях, анеміях при лейкозі.



Рис. 7. Периферична кров. Овалоцити, нормобласт

Мишенеподібні еритроцити (лептоцити або таргетні клітини) – плоскі бліді еритроцити з центральним скупченням гемоглобіну у вигляді мішені (рис. 8). Виявляється при таласемії, важкій залізодефіцитній, серпоподібно-клітинній анеміях, після спленектомії, при захворюваннях печінки з жовтяницею, механічній жовтяниці, алкоголізмі.

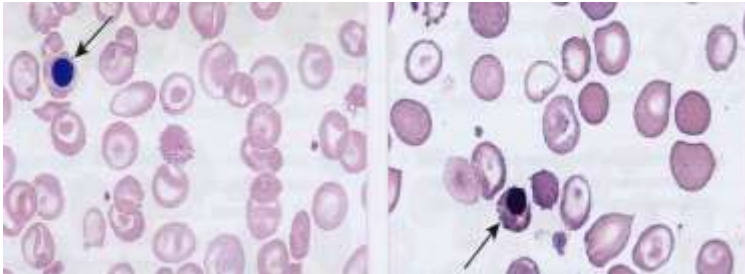


Рис. 8. Периферична кров. Мишенеподібні еритроцити, нормобласти (вказані стрілками)

Стоматоцити – еритроцити, центральне просвітлення в яких має форму вузької лінійної смужки або своєї вигнутістю нагадують форму рота (рис. 9, 10). Бувають при спадковому стоматоцитозі (форма гемолітичної анемії), імунних формах гемолітичних анемії, після трансфузій, при цирозі та пухлинах печінки з жовтяницею, гострому алкогольному отруєнні.

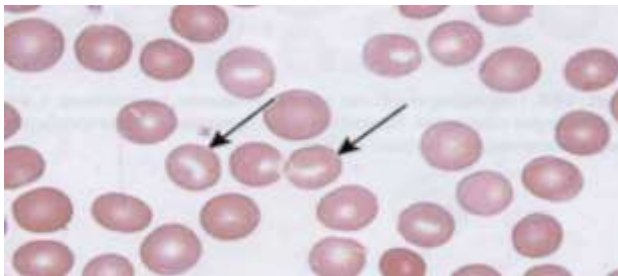


Рис. 9. Периферична кров. Стоматоцити (вказані стрілками)



Рис. 10. Диференційна діагностика між мішенеподібним (а) еритроцитом і стоматоцитом (b)

Акантоцити – еритроцити зубчастої форми (рис. 11). Можуть переважати в мазку периферичної крові при його неправильній фіксації. Виявляються при спадковому акантоцитозі (форма гемолітичної анемії), важких захворюваннях печінки (цирозах, токсичних гепатитах, при метастазах у печінці), при порушенні обміну ліпідів, після спленектомії, при гепаринотерапії, алкоголізмі.

Ехіноцити – еритроцити з декількома або множинними виростами, ніби покриті шипами, колючками (рис. 12, 13). Описані при уремії, тромбоцитопенічній пурпурі, рідше раку шлунка, гострій кровотечі.



Рис. 11. Периферична кров. Акантацити (вказані стрілками)



Рис. 12. Периферична кров. Ехіноцит

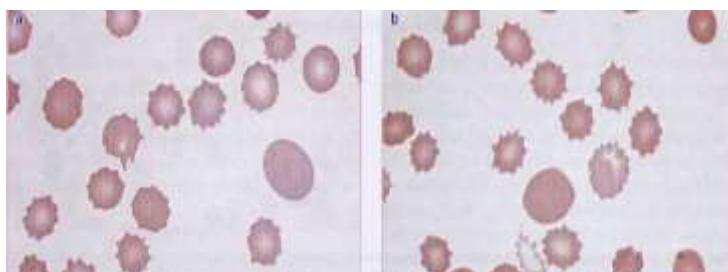


Рис. 13. Периферична кров. Серед еритроцитів переважають ехіноцити

Краплеподібні еритроцити (дакриоцит) – еритроцити у вигляді крапель, трапляються при токсичних гепатитах, мієлофіброзі (рис. 14).

Еритроцити у вигляді порожніх кілець – *анулоцити* (рис. 15). Є різко збільшене центральне просвітлення. Відзначаються при важкому дефіциті заліза.



Рис. 14. Дакріоцит



Рис. 15. Анулоцит



Рис. 16. Шизоцит

Шизоцити – уламки, фрагменти зруйнованих еритроцитів (рис. 16). Виявляються при важких анеміях, синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання, штучних судинах і клапанах серця, васкулітах, гломерулонефритах, уремії.

Серпоподібні еритроцити (дрепаноцити) – еритроцити у вигляді серпів, півмісяців (рис. 17). Серпоподібні еритроцити та еритроцити у вигляді вівсяних зерен утворюються при серпоподібноклітинній анемії (форма гемолітичної анемії).

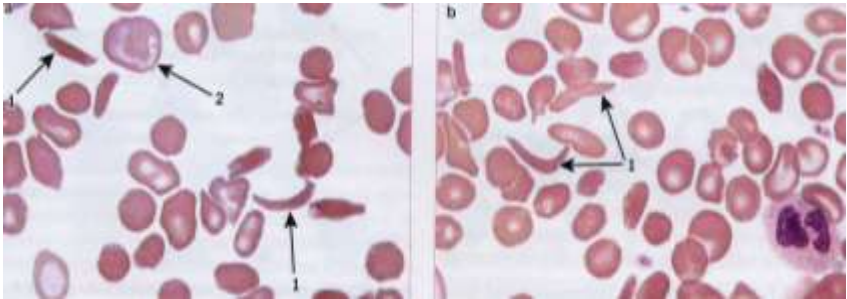


Рис. 17. Периферична кров. Серед еритроцитів серпоподібні (1), мішенеподібні (2)

При лейкозах, особливо в процесі лікування, можна побачити еритроцити перерахованих форм. На відміну від анізоцитозу пойкилоцитоз є більш пізньою ознакою анемії і відзначається при середньоважкому і важкому її перебігу. Виняток становить апластична анемія, яка має важкий перебіг без пойкилоцитозу. Останній виражають аналогічно анізоцитозу (цифрами, плюсами або описують), при цьому відзначають, якою формою еритроцитів він представлений. Пойкілоцитоз може бути змішаним (наприклад, при тяжкій залізодефіцитній анемії еритроцити мають форму овалоцитів, мішенеподібних та ін.).

1.4.4. Зміни у забарвленні еритроцитів

Залежно від величини колірного показника (КП) розрізняють еритроцити:

- нормохромні (КП = 0,9–1,1);
- гіпохромні (КП < 0,85);
- гіперхромні (КП > 1,15).

Нормохромні еритроцити нормально насичені гемоглобіном, концентрація його в еритроцитах становить 32–36 %. Вони мають рівномірне середньої інтенсивності рожеве забарвлення; центральна частина еритроцитів забарвлена трохи блідіше (центральне просвітлення), що пояснюється їх двоякоувгнутою формою.

Гіпохромія свідчить про зменшення вмісту гемоглобіну в окремих еритроцитах, при цьому часто зменшується їх товщина. Гіпохромні еритроцити блідіше пофарбовані, центральне просвітлення збільшене, виступає більш різко.

Гіперхромія трапляється рідше гіпохромії. Вона обумовлена збільшеною товщиною еритроцита, є показником його обсягу. За гіперхромією не можна судити про концентрацію гемоглобіну в еритроцитах.

Анізохромія – різна інтенсивність фарбування окремих еритроцитів в мазку периферичної крові. Спостерігається при постгеморагічних, залізодефіцитних, що загострилися, анеміях, може з'явитися у процесі лікування анемії. Анізохромія всередині одного еритроцита є ознакою порушення синтезу гемоглобіну.

У мазку крові можуть спостерігатися й якісні зміни у забарвленні еритроцитів. З'являються еритроцити різних відтінків сірувато-фіолетового, сірувато-бузкового кольору – *поліхроматофіли*. Це еритроцити, що сприймають як кислі, так і основні барвники.

Поліхроматофілія – молоді незрілі еритроцити, що надходять з кісткового мозку у периферичну кров при посиленій його регенерації.

Зміна кольору таких еритроцитів зумовлена збереженням у них залишків базofil'ної цитоплазми більш молодих клітин червоного ряду (еритробластів, базofil'них нормобластів), яка змішується з рожевим кольором гемоглобіну еритроцитів, в результаті чого еритроцит стає поліхроматофільним.

Поліхроматофільні еритроцити крупніше нормальних еритроцитів (рис. 18). Зазвичай вони є ретикулоцитами, тому що при спеціальних прижиттєвих методах забарвлення в них виявляється нитчасто-сітчаста субстанція. Поліхроматофілія характерна для немовлят, до 2-тижневого віку кількість поліхроматофілів зменшується і зникає. Поліхроматофілія, як і ретикулоцитоз, є показником гарної регенераторної функції кісткового мозку щодо еритропоезу. Поліхроматофілія спостерігається при гемолітичних (особливо після гемолітичного кризу), гострої постгеморагічної, вітамін В₁₂-(фолієвої)-дефіцитних (в стадії ефективного лікування) анеміях.

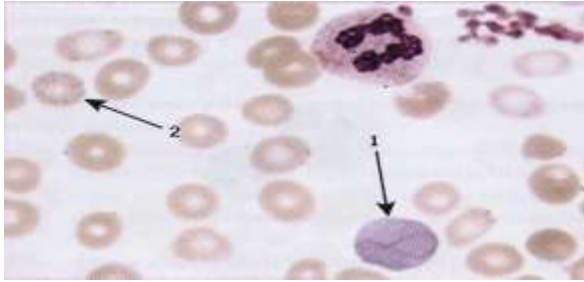


Рис. 18. Периферична кров. Поліхроматофільний еритроцит з кільцем Кебота (1), базофільна пунктація в еритроциті (2), $\times 100$

1.4.5. Включення в еритроцитах

Нормальні еритроцити у забарвлених мазках периферичної крові безструктурні, не містять включень. При патології в еритроцитах можуть з'являтися такі включення:

- базофільна зернистість;
- тільця Жоллі; кільця Кебота;
- сидероцити, сидеробласти;
- тільця Гейнца;
- шюффернівська зернистість.

Базофільна зернистість (базофільна пунктація) виявляється при зазвичай використовуваних методах забарвлення мазків периферичної крові (за Нохтом та ін.), при спеціальному методі за Фрейфельдом.

Спостерігається у вигляді точкової зернистості темно-синього кольору різного розміру. Трапляється у цитоплазмі оксифільних нормобластів. У здорових людей кількість еритроцитів з базофільною зернистістю коливається від 0 до 3–4 на 10 000 еритроцитів. Поява еритроцитів з базофільною зернистістю буває у таких випадках:

- токсичне пошкодження кісткового мозку (отруєння свинцем, цинком, вісмутом, ртуттю);
- деякі анемії (мегалобластна, таласемія та ін.);
- необхідність підраховувати їх кількість на 10 000 еритроцитів.

Тільця Жоллі – круглі включення синьо-фіолетового кольору діаметром 1–2 мкм (рис. 19). Це залишки ядерної речовини нормобластів. Виявляються при звичайному фарбуванні мазків. В одному еритроциті можуть бути 1–3, зрідка й більше (при мегалобластних анеміях) тілець Жоллі.

Тільця Жоллі виявляються при мегалобластних анеміях, при отруєнні гемолітичними отрутами, після спленектомії, іноді у крові новонароджених.

Кільця Кебота являють собою залишки ядерної оболонки. Мають вигляд бублика, вісімки, округлості, пофарбовані у червонувато-фіолетовий колір (рис. 20).

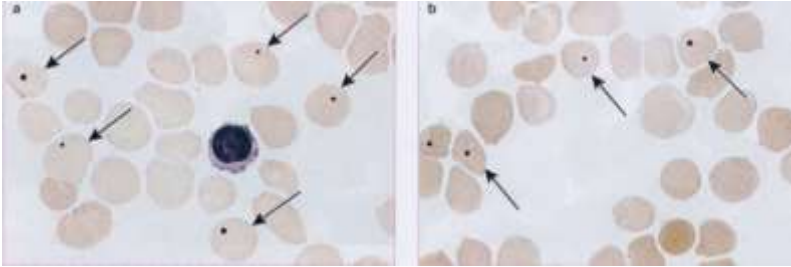


Рис. 19 (а, б). Периферична кров. Еритроцити з тільцями Жоллі

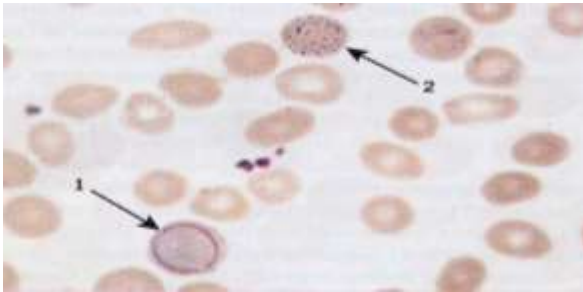


Рис. 20. Периферична кров. Макроцит з кільцем Кебота (1), базофільна пунктація в еритроциті (2), $\times 1000$

Сидероцити – еритроцити зі включеннями негемоглобінового заліза (феритину). Включення мають вигляд дрібних гранул (0,5–1,5 мкм) синього кольору. У нормі кількість сидероцитів у крові – 0,8–1 %. Збільшення кількості сидероцитів (більше 1 %) відзначається при сидеробластних анеміях (спадкових і набутих, пов'язаних з отруєнням свинцем, прийомом протитуберкульозних засобів та ін.), при посиленому гемолізі еритроцитів, після спленектомії.

Збільшення кількості сидероцитів у периферичній крові відзначається паралельно зі збільшенням кількості сидеробластів у кістковому мозку. Це *нормобласти*, у цитоплазмі яких виявляють гранули феритину синього кольору. Сидеробласти та сидероцити виявляють при забарвленні берлінською блакиттю. При залізодефіцитних анеміях сидероцити у периферичній крові відсутні, кількість сидеробластів у кістковому мозку знижена.

Тільця Гейнца (Гейнца-Ерліха) – круглі включення, розташовані по периферії еритроцитів у кількості одного, рідше двох–трьох, розміром 1–2 мкм кожен (рис. 21).

Тільця Гейнца зрідка можуть бути знайдені позаклітинно. Вони з'являються в еритроцитах при дії речовин, що окислюють гемоглобін (анілін, нітробензол, фенілгідазин, бертолетова сіль, нітрогліцерин, суфаніламиди, фенацетин та ін.), при гемолітичних анеміях, метгемоглобінемії.

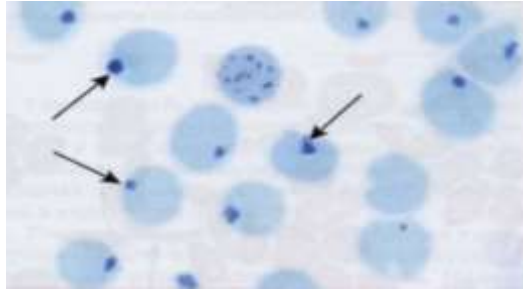


Рис. 21. Периферична кров. Тільця Гейнца, $\times 1000$

Шюфферівська зернистість – дрібні темно-рожеві або червоні вclusions (в середньому 20–30 вclusions). Може бути велика, не однакова за розмірами, більш рідкісна зернистість (10–15 вclusions) – так звана зернистість Маурера. Виявляється при звичайних методах забарвлення. Шюфферівська зернистість відзначається в еритроцитах хворих триденної малярією, зернистість Маурера – в еритроцитах хворих на тропічну малярію.

1.4.6. Еритроцитарні показники

Оцінка еритроцитів з погляду обсягу та вмісту гемоглобіну досягається шляхом вимірювання або розрахунку наступних параметрів.

Середній об'єм еритроциту (MCV) – це об'єм, який займає один еритроцит, що вимірюється у фемтолітрах (fl) або кубічних мікрометрах. Вимірюється за такою формулою:

$$MCV = \frac{\text{гематокрит (\%)} \times 10}{\text{кількість еритроцитів } 10^{12}/\text{л}}$$

У гематологічних аналізаторах MCV обчислюється розподілом суми об'ємів клітин на кількість еритроцитів. Значення MCV, що знаходяться в межах 80–100 fl, характеризують еритроцит як нормоцит, менше 80 fl як мікроцит, більше 100 fl як макроцит.

Разом з іншими еритроцитарними показниками розрахунок середнього обсягу еритроциту може допомогти у ранньому виявленні деяких процесів, що викликають анемію. Показник MCV багато в чому залежить від плазматичної осмолярності та загальної кількості еритроцитів. Наявність подвійної популяції еритроцитів (мікро- та макроцитарної) може зумовлювати нормальне значення MCV, яке проявляється при автоматичній постановці характерної «двогорбої кривої», а підтвердження наявності подвійної популяції еритроцитів проводиться шляхом дослідження мазків крові. Подвійна популяція характерна для сидеробластної анемії (мікроцитарна гіпохромна та відносно нормоцитарна популяція), а також і для залізодефіцитних анемії після початку замісної терапії залізом.

Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) – це середнє значення вмісту гемоглобіну в еритроцитах.

Розраховується автоматично приладом-аналізатором за формулою:

$$MCH = \frac{\text{гемоглобін} \times 10}{\text{кількість еритроцитів} \cdot 10^{12} / \text{л}}$$

MCH самостійного значення не має і завжди співвідноситься з MCV, колірним показником і MCHC. На підставі цих показників анемії поділяють на нормо-, гіпо-, гіперхромні.

Зниження MCH (гіпохромія) характерне для гіпохромних та мікроцитарних анемій (залізодефіцитна, анемія при хронічних хворобах, таласемії, деякі гемоглобінопатії, отруєння свинцем, порушення синтезу порфіринів). Підвищення MCH – маркер макроцитозу та гіперхромії (мегалобластні, гіпопластичні анемії, гіпотиреоз, захворювання печінки, метастази злоякісних захворювань, при прийомі цитостатиків, пероральних контрацептивів, протисудомних препаратів). Підвищена концентрація гепарину, а також наявність холодкових аглютининів обумовлює наявність хибно підвищеного результату середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH).

Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) – це середня концентрація гемоглобіну у певному обсязі еритроцитів або співвідношення маси гемоглобіну та обсягу еритроцитів. Розраховується автоматичним приладом-аналізатором за формулою:

$$MCHC = \frac{\text{гемоглобін} \times 100}{\text{HCT} (\%)}$$

MCHC використовується для диференційної діагностики анемій.

Результат MCHC може бути хибно завищеним при гіперліпідемії, наявності холодкових аглютининів у високому титрі.

Ширина розподілу еритроцитів за обсягом (RDW-CV) – це еритроцитарний показник, який дає кількісну оцінку гетерогенності об'єму клітини (ступінь анізоцитозу). RDW розраховується автоматично приладом-аналізатором, залежно від наявності аномалій відносної частоти на певних рівнях розпізнавання, існування двох або більше піків і ширини аномального розподілу.

$$RDW-CV = \frac{\text{стандартне відхилення розмірів еритроцитів} \times 100}{MCH}$$

Високе значення показника означає гетерогенність популяції еритроцитів або наявність у пробі крові кількох популяцій еритроцитів (наприклад, після переливання крові). Помилково підвищений результат RDW-CV спостерігається за наявності проби холодкових аглютининів.

1.5. Тромбоцитопоез. Морфологія та функція клітин

Тромбоцитарний відросток ще називають мегакаріоцитарним, тому що тромбоцити утворюються в кістковому мозку з мегакаріоцитів-поліплоїдних клітин гігантських розмірів. Мегакаріобласт – перша морфологічно помітна клітина мегакаріоцитарного відростка. У діаметрі становить 20–25 мкм. Промегакаріоцит – клітина в 1,5–2 рази більша за мегакаріобласт. Мегакаріоцит – клітина гігантських розмірів: у діаметрі 30–120 мкм. Ядро та цитоплазма також великих розмірів.

Тромбоцити формуються в цитоплазмі, відшнуровуються до синусів кісткового мозку, звідки надходять у периферичну кров. Функцією мегакаріоцитів є вироблення тромбоцитів. У середньому один мегакаріоцит дає початок 3 000–4 000 тромбоцитів. Відшнуровуючи тромбоцити, мегакаріоцит поступово витрачає свою цитоплазму. Вона не відновлюється. Коли вся цитоплазма використовується для відшнурівки тромбоцитів, залишаються голі ядра мегакаріоцитів. Вони розпадаються на окремі фрагменти, які фагоцитуються макрофагами кісткового мозку.

Досліджуючи кістковий мозок, визначають кількість мегакаріоцитів та його функціональну активність, тобто здатність відшнуровувати тромбоцити. У нормі функціонує 60–70 % мегакаріоцитів.

Тромбоцити, або кров'яні пластинки, є уламками цитоплазми мегакаріоцитів. Мають округлу або овальну форму і відносно невеликий розмір (2–3 мк в діаметрі). Центральна частина представлена декількома фіолетовими або рожево-фіолетовими гранулами, називається грануломером (від грец. *granulum* – зернятка). Периферична частина безструктурна, пофарбована у бузковий колір, називається гіаломером (від грец. *yalos* – скло). Тромбоцити – клітини крові, основна функція яких – участь у згортанні крові.

Пошкодження судини спричиняє утворення речовин, які переводять тромбоцити в активну форму. Тромбоцити сплющуються і знаходять здатність склеюватися один з одним і зі стінкою судини, створюючи тромб, який сприяє зупинці кровотечі. Тромбоцити виконують ангіотрофічну, адгезивно-агрегаційну функції, беруть участь у процесах згортання крові та фібрinolізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустку. Вони здатні переносити на своїй мембрані циркулюючі імунні комплекси, підтримувати спазм судин.

Тривалість життя тромбоцитів – близько 10 днів, тому потрібне їх постійне оновлення. Якщо порушується баланс між утворенням тромбоцитів у кістковому мозку та їх руйнуванням, то може виникати схильність до підвищеної кровоточивості або, навпаки, тромбоутворення.

Тромбоцити бувають зрілі, юні та старі: 1) зрілі тромбоцити (діаметр 2–4 мкм) мають чіткий грануломер з 5–20 рожево-фіолетовими гранулами, бузковий гіаломер; 2) юні тромбоцити (діаметр 3–5 мкм) мають нерізкі контури, ніжно-рожевий мізерний грануломер, блакитний гіаломер; 3) старі тромбоцити (діаметр 0,5–2 мкм) містять щільний, насичено-фіолетовий грануломер, вузький розовий гіаломер; мають вид зморщених пластинок з нерівними обрисами.

Трапляються форми подразнення та дегенеративні форми тромбоцитів. Форми подразнення поліморфні: дрібні або гігантські розміри, хвостаті або у вигляді ланцюжків. Дегенеративні форми тромбоцитів або не містять грануломер («блакитні пластинки»), або мають грудкуватий темно-фіолетовий або пілоподібний грануломери, або гіаломер може бути вакуолізованим.

Збільшення кількості юних тромбоцитів свідчить про підвищену регенераторну функцію тромбоцитопоезу. Зазначається після крововтрат, гемолітичних кризів, у післяпологовому та післяопераційному періодах, при ремісії тромбоцитопенічної пурпури, при лейкозах. Підвищення кількості старих та дегенеративних форм тромбоцитів буває при спадкових симптоматичних тромбоцитопатіях (бензолна інтоксикація, цироз печінки, тривалий вплив малих доз іонізуючої радіації та ін.), злякисних новоутвореннях. Форми подразнення з'являються при тромбоцитопенії, хронічному мієлолейкозі, еритремії, тромбоцитемії.

У ході аналізу відбувається підрахунок кількості тромбоцитів в одиниці крові – в літрі або мікролітрі. *Норма кількості тромбоцитів у периферичній крові – $180,0-320,0 \times 10^9/\text{л}$* . Збільшення кількості тромбоцитів вище за норму називають тромбоцитозом, зменшення – тромбоцитопенією. Бувають фізіологічні відхилення кількості тромбоцитів від норми. Так, кількість тромбоцитів знижується перед менструацією та під час вагітності. Кількість тромбоцитів збільшується під час підйому на висоту, в період зими, після інтенсивного фізичного навантаження.

При хронічних мієлопроліферативних синдромах тромбоцитоз є частим явищем і може бути важливим патофізіологічним механізмом при ініціації крововиливу та тромбозу. Тромбоцитопенія клінічно пов'язана із шкірно-слизовими кровотечами від петехії до шлунково-кишкових, легневих та урогенітальних кровотеч.

1.5.1. Тромбоцитарні показники

Середній обсяг тромбоцитів (MPV) свідчить про однаковість розмірів популяції тромбоцитів. Розраховується автоматичним аналізатором за такою формулою:

$$MPV = \frac{\text{тромбоцити (\%)}}{\text{кількість еритроцитів (10}^9/\text{л)}} \times 1000.$$

Крім того, аналізатор автоматично обчислює *ширину розподілу тромбоцитів (PDW)* за аналогією до розрахунку ширини розподілу еритроцитів. Відзначається зв'язок розмірів тромбоцитів з їхньою функціональною активністю, вмістом у гранулах тромбоцитів біологічно активних речовин, схильністю клітин до адгезії, змінами об'єму тромбоцитів перед адгезією. Наявність у крові переважно молодих форм тромбоцитів призводить до зсуву гістограми праворуч, старі клітини розташовуються у гістограмі ліворуч. Отже, у міру старіння тромбоцитів їх обсяг зменшується. Даний показник застосовується у диференційній діагностиці тромбоцитопенії.

1.6. Гранулоцитопоез

1.6.1. Мієлобласт, промієлоцит, мієлоцит, метамієлоцит

Гранулоцитопоез – диференціація, проліферація дозрівання та вихід з кісткового мозку у судинне русло зрілих нейтрофілів, еозинофілів і базофілів. У кістковому мозку гранулоцити проходять етап морфологічно невиразних клітин-попередниць й етап помітних при звичайному фарбуванні клітин, що дозрівають, та зрілих клітин: мієлобластів, промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних.

Мієлобласт – клітка круглої, рідше овальної форми, розмірами 12–20 мкм. Ядро мієлобласту розташоване в центрі клітини, структура хроматину (який є проявом хромосом в інтерфазних – не поділених – ядрах) ніжно-сітчаста, з рівномірним забарвленням і калібром ниток. Порівняно з недиференційованим бластом має більш грубу сітчастість округлої або злегка овальної форми, в ньому чітко видно великі ядерця (нуклеоли) від 2 до 5 блакитного кольору. Цитоплазма блакитна («чисте блакитне небо»), безструктурна, без включень, зазвичай без перенуклеарної зони просвітління. Невелика частина клітин у нормі може містити в цитоплазмі невелику кількість червонувато-фіолетової зернистості. На цьому етапі диференціювання починається формування неспецифічних гранул ніжних азурофільних включень і палички Ауера (паличкоподібні форми, складаються з агрегованих азурофільних гранул, наявність останніх специфічна для мієлобластів, що на відміну від лімфобластів дають позитивну реакцію на пероксидазу).

Промієлоцит – найбільша клітина гранулоцитарного ряду, що досягає 25 мкм у діаметрі. Форма клітини округла. Ядро займає більшу частину клітини, але ободок цитоплазми ширший, ніж у мієлобласта. Ядро часто розташоване ексцентрично, округлої або злегка бобоподібної форми. Структура ядра більш грубіша, ніж у мієлобласту, на вузлових точках сітки утворюються потовщення. В ядрах, як правило, помітні ядерця, які в частині випадків видно нечітко («згасаючі нуклеоли»). Цитоплазма блакитна, нерівномірно забарвлена. Характерна наявність у цитоплазмі неспецифічної азурофільної зернистості червонувато-фіолетового кольору, яка активно формується на стадії промієлоцита.

Частина промієлоцитів може міститися у цитоплазмі і вже сформованій специфічній зернистості: нейтрофільній, еозинофільній або базофільній.

Мієлоцити – наступна стадія дозрівання гранулоцитів. Розмір клітини – 12–18 мкм. Форма ядра округла або злегка бобоподібна. Структура хроматину грубіша, ніж у промієлоцита, з чергуванням світлих і темних ділянок. Структура ядра залежить від ступеня зрілості мієлоцитів: молоді форми мають ядра більш рівномірної (пухкої) будови, більш зрілі – компактну, глибоку структуру. Ядерця немає (рис. 22). Цитоплазма мієлоцитів рожевого або рожево-фіолетового кольору, містить нейтрофільні, еозинофільні або базофільні гранули.

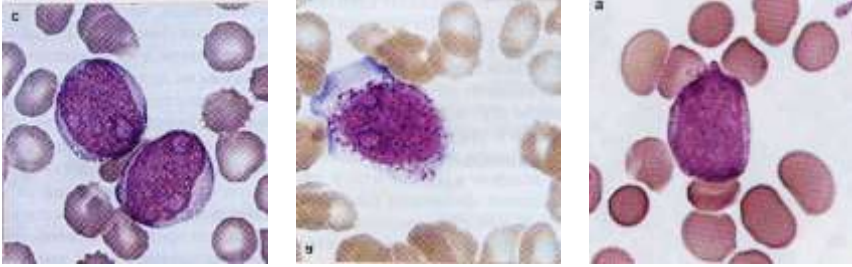


Рис. 22. Кістковий мозок. Мієлобласт (с), промієлоцит (g), мієлоцит нейтрофільний (а), $\times 1000$.

Диференціація клітин гранулоцитарного ряду на нейтрофіли, еозинофіли і базофіли починається з мієлоцитів. Нейтрофільна зернистість дрібна, синьо-фіолетова, пілоподібна. Еозинофільна – велика, жовто-рожево-оранжевого кольору, однакового розміру («червона ікра»). Незрілі еозинофільні гранули забарвлюються у синьо-фіолетовий колір. Базофільна – різнокаліберна (від дуже великих до пілоподібних темно-синьо-фіолетового кольору (рис. 23).

Метамієлоцит (юний) – клітина діаметром 12–16 мкм. Ядро має бухтоподібне вдвалення (бобоподібне, ниркоподібне) з гладким контуром, без звужень. Структура хроматину компактна, глибокаста. Цитоплазма широка, пофарбована у рожевий колір, містить нейтрофільну, еозинофільну або базофільну зернистість.

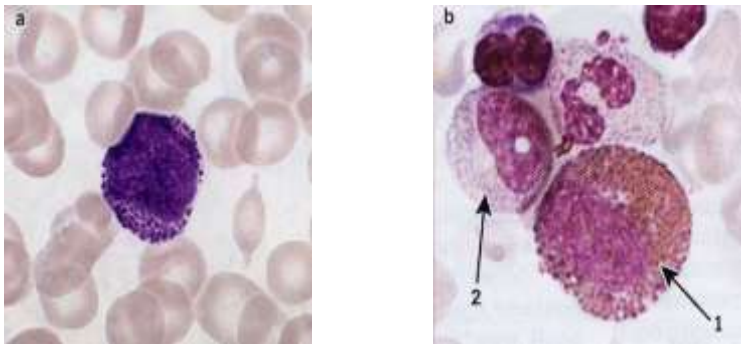


Рис. 23. Кістковий мозок. Мієлоцит базофільний (а), еозинофільний (b, 1), нейтрофільний (b, 2),

Показники лейкоцитарної формули: лейкоцити $4,0\text{--}9,0 \times 10^9$; нейтрофіли паличкаядерні 1–5 %; нейтрофіли сегментоядерні 47–63 %; еозинофіли 1–5 %; базофіли 0–1 %; лімфоцити 18–32 %; моноцити 3–8 %.

1.6.2. Диференціація зрілих і незрілих гранулоцитів. Паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли

Диференціація міелоцитів, метаміелоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних гранулоцитів здійснюється переважно по ядру.

Міелоцити з вдавленням у ядрі слід відрізнити від метаміелоцитів. З цією метою подумки округлюємо ядро і визначаємо його центр. У міелоцита виїмка в ядрі не досягає центру. У метаміелоцита вдавлення більш виражене і/або стикається з передбачуваним центром ядра або виходить за його межі (рис. 24).

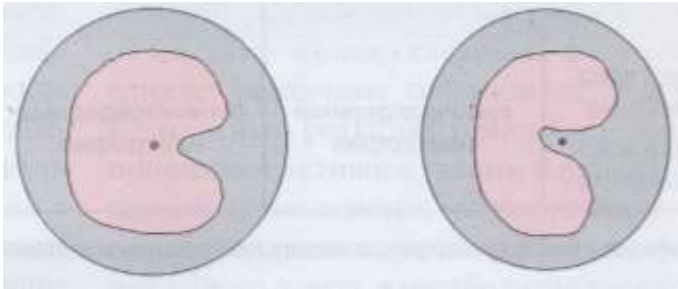


Рис. 24. Принцип диференціації міелоцита та метаміелоцита

Відмінність метаміелоцитів від паличкоядерних гранулоцитів полягає в тому, що діаметр ядра метаміелоцита укладається в довжину ядра до 3 разів, тим часом як у паличкоядерні гранулоцити – більше 3 разів (рис. 25).

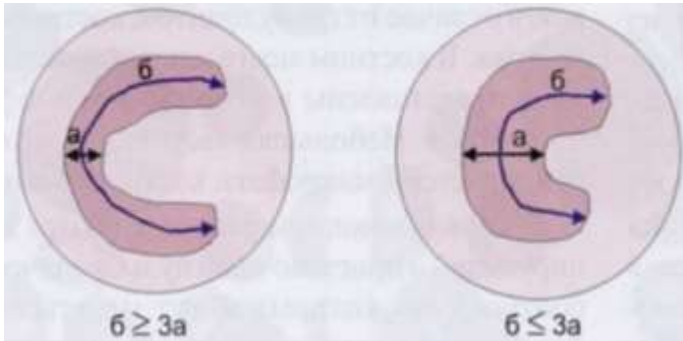


Рис. 25. Паличкоядерний нейтрофіл та метаміелоцит

Паличкоядерні гранулоцити – наступний ступень розвитку клітин гранулоцитарного ряду. Ядро займає меншу частину клітини, має форму зігнутої палички, стрічки, підкови або джгута (рис. 26). Краї ядра нерівні, можуть намічатися майбутні перемички між сегментами. Структура хроматину щільна, видно чітке чергування компактних ділянок і просвітлень.

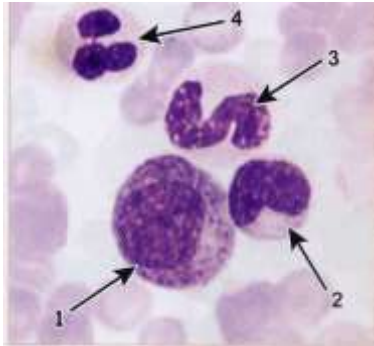


Рис. 26. Кістковий мозок.
 Міелоцит (1),
 метаміелоцит (2),
 паличкоядерний (3)
 та сегментоядерний (4) нейтрофіли

Широка цитоплазма рожевого кольору містить нейтрофільну або еозинофільну зернистість. Контури ядер базофілів через специфічну зернистість видно нечітко, у зв'язку з чим паличкоядерні, сегментоядерні і часто базофільні метаміелоцити відносять до однієї групи – базофіли.

Сегментоядерні гранулоцити – остання ланка у гранулоцитарному ряду клітин. Сегментоядерний нейтрофіл містить ядро, розділене тонкими нитками на кілька сегментів, у зв'язку з чим ці клітини називають також поліморфноядерними. Цитоплазма сегментоядерного нейтрофіла широка, рожева, містить дрібну фіолетову зернистість.

Сегментоядерний гранулоцит відрізняється тим, що його ядро складається з 2–5 сегментів, пов'язаних хроматиновими нитками. Прийнято вважати сегментоядерними ті клітини, у яких ядерні містки становлять менше 1/3 товщини ядерного сегмента (*рис. 27*).

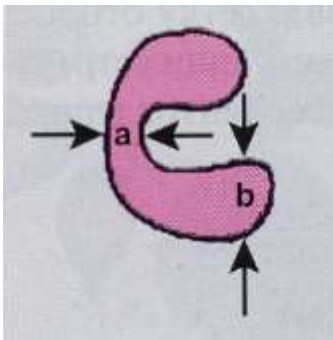


Рис. 27. Сегментоядерний гранулоцит:
 a – діаметр ядерного містку;
 b – діаметр ядерного сегменту;
 $a \geq 1/3 b$ – паличкоядерний нейтрофіл;
 $a < 1/3 b$ – сегментоядерний нейтрофіл

У тому випадку, якщо ядро має Т- або Y-подібну форму, представлену у вигляді вузла або сегментів, що нашаровуються, клітку відносять до сегментоядерних (*рис. 28, 29*).

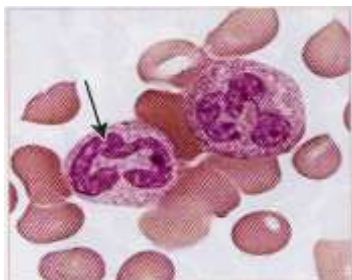


Рис. 28. Сегментоядерний нейтрофіл з сегментами ядра, що нашаровуються



Рис. 29. Сегментоядерний нейтрофіл з ядром у вигляді вузла

Сегментоядерний еозинофіл має ядро, розділене зазвичай на 2 сегменти круглої або каплеподібної форми. Цитоплазма містить жовтувато-оранжеву велику еозинофільну зернистість (рис. 30).

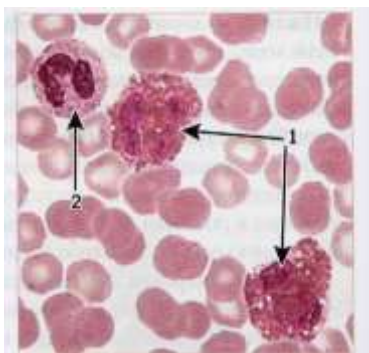


Рис. 30. Еозинофіл (1), сегментоядерний нейтрофіл (2), $\times 1000$

Базофіл містить ядро неправильної форми, лопаткове, іноді розділене на дві або три частини. Контури ядра і структура хроматину нечіткі, розпливчаті. Це пояснюється особливістю базофільних гранул розчинятися у воді (рис. 31).

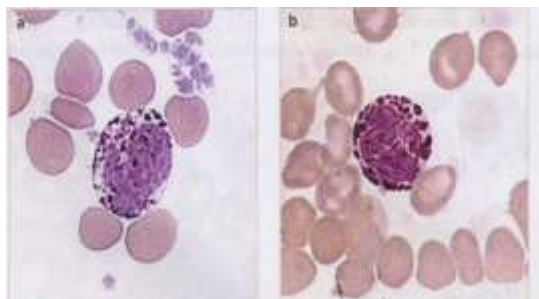


Рис. 31. Базофіли (а, b), $\times 1000$

Час дозрівання нейтрофілів у кістковому мозку, тобто час проходження від стадії мієлобласта до сегментоядерного приблизно дорівнює 10–14 днів.

При інфекційно-запальних процесах і більшою, ніж в нормі, потреби в нейтрофілах цей процес значно прискорюється.

Паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли відразу не залишають кістковий мозок, залишаються в ньому протягом 3–4 днів, формуючи кісткомозковий резерв нейтрофілів – надзвичайно важливий запас цих клітин для організму.

Під час перебування нейтрофілів у складі резерву йде «дозрівання» клітин – підвищується їх функціональна активність. Клітини кісткомозкового резерву кожні 3–5 днів оновлюються. При необхідності (важкі інфекції, запальні процеси) депоновані нейтрофіли виводяться у судинне русло, в цьому випадку спостерігається нейтрофілоз з вираженим паличкоядерним зрушенням. Від повноцінності кісткомозкового резерву нейтрофілів часто залежить результат захворювання.

У судинному руслі є дві групи (пули) нейтрофілів:

1 – пул, що вільно циркулює по периферичній крові;

2 – крайовий (маргінальний) пул, де клітини прилягають до стінок судин.

Між цими двома групами йде постійний обмін клітинами. У крайовому пулі кількість нейтрофілів у 1,5–2 рази більше, ніж у циркулюючому. Подання про циркулюючий та крайовий пули нейтрофілів важливе для розуміння механізму перерозподільних лейкоцитозів і лейкопеній.

При визначенні кількості лейкоцитів в одиниці об'єму периферичної крові підраховується кількість клітин циркулюючої групи.

При інтенсивному м'язовому навантаженні, прийомі великої кількості їжі, сильних емоціях, після прийому ванн або фізіопроцедур, введення адреналіну та в інших випадках спостерігається вихід крайових гранулоцитів у циркуляцію – перерозподільний лейкоцитоз. І навпаки, переохолодження, тривале голодування, глибокий сон, введення (або викид в організмі) гістаміну сприяють переходу циркулюючих нейтрофілів у крайовий пул – перерозподільна лейкопенія. Такі зміни кількості лейкоцитів зберігаються кілька годин. Перерозподільні лейкоцитози та лейкопенії називаються також відносними, тому що кількість лейкоцитів в організмі залишається в нормі.

Час циркуляції нейтрофілів у судинному руслі дорівнює 2–34 год. У здорових людей протягом доби нейтрофіли в судинах оновлюються не менше двох разів.

При інфекційно-запальних захворюваннях цей процес прискорюється, що пояснює швидку зміну картини крові при патології. З судинного русла нейтрофіли через стінку судин виходять у тканини, де протікає головний етап їхнього життя – виконання своїх функцій (не більше 48 год).

Виконавши свою функцію у тканинах, нейтрофіли руйнуються (щодня у шлунково-кишковому тракті та легенях). Загибель більшості нейтрофілів у здорової людини відбувається шляхом апоптозу (фізіологічна, генетично

запрограмована смерть). Цим же шляхом руйнується невелика частина нейтрофілів безпосередньо у судинному руслі: в мазках крові здорових людей іноді можна бачити нейтрофіли з круглим пікнотичним ядром, що розпадаються на фрагменти.

Еозинофіли дозрівають у кістковому мозку за 3–5 днів. Не утворюючи резерву, виходять у судинне русло, де циркулюють протягом 5–24 год. Тривалість функціонування еозинофілів у тканинах – 4–30 год.

Тканинні еозинофіли можуть повертатися у судинне русло, чим обумовлена тривалість еозинофільних реакцій.

1.6.3. Функції нейтрофілів

Структура нейтрофілів забезпечує всі дивовижні функції цих клітин. На поверхні є безліч чутливих ділянок – рецепторів, за допомогою яких нейтрофіл дізнається, де знаходяться бактерії, що потрапили в організм, зруйновані власні клітини, чужорідні білки тощо. Під клітинною мембраною є розвинений «м'язовий апарат» – система фібрил, які забезпечують здатність нейтрофілів швидко рухатися в напрямку «чужого» і захоплювати його.

Мікрофаги – фагоцитоз частинок і піноцитоз чужорідних розчинних молекул. Мікрофаги – одне з найстаріших визначень нейтрофілів.

Найважливіший фактор неспецифічного захисту організму – розправляються з більшістю бактерій і вірусів завдяки вмісту багатого набору різних ферментів у гранулах нейтрофілів, беруть участь у всіх етапах запального процесу – «фабрика медіаторів запалення».

1.6.4. Функції еозинофілів

На поверхні еозинофілів є рецептори до антигенів, комплексів антиген-антитіло, гістаміну та інших біологічно активних речовин.

Еозинофіли менш рухливі клітини, ніж нейтрофіли, проте також можуть активно рухатися в напрямку будь-якого чужорідного об'єкта (чужорідного білка, личинок паразитів) або високої концентрації гістаміну та інших вазоактивних амінів, які викликають підвищення проникності та розширення судин. У гранулах еозинофілів міститься багатий набір різних ферментів, що руйнують вазоактивні аміни, у тому числі гістаміназа. Цим визначається важлива функція еозинофілів, яку вони виконують у здоровому організмі: нейтралізація надлишку гістаміну та інших біологічно активних речовин, участь у реакціях гіперчутливості негайного типу.

Знищення личинок паразитів – «кілери личинок», виконують цю роль завдяки наявності у гранулах «головного основного протеїну», здатного лізувати личинки. Присутність цього білка визначає забарвлення гранул еозинофілів еозином в оранжево-жовтий колір.

Еозинофіли можуть виконувати й фагоцитарні функції. Однак вони менш активні в цьому плані, ніж нейтрофіли. Еозинофільні гранули беруть участь у процесах згортання крові.

1.6.5. Функції базофілів

Базофіли й їхні тканинні форми – тучні клітини. Вони мають на своїй поверхні рецептори до антитіл, які з'являтимуться при алергічних реакціях, – IgE. За наявності у хворого алергії на якийсь алерген, IgE, що виробляються, адсорбуються на поверхні базофілів. У відповідь на утворення комплексу антиген–антитіло відбувається дегрануляція базофілів з викидом гістаміну та інших біологічно активних речовин. Результат – алергічна реакція негайного типу: напад астми, дерматит, набряк та ін.

У гранулах базофілів міститься гепарин, завдяки чому ці клітини беруть участь у процесах згортання крові та метаболізмі тригліцеридів (активація ліпази).

1.6.6. Зміна кількості та морфології гранулоцитів при патології

Нейтрофіли становлять потужну антибактеріальну захисну систему. Дефект цієї системи веде, як правило, до хронічних рецидивуючих інфекцій.

Нейтрофіліоз або нейтропенія – збільшення або зменшення кількості нейтрофілів в одиниці об'єму крові, тобто зміна абсолютної, а не відносної кількості цих клітин (табл. 4).

Таблиця 4

Коротка етіопатогенетична характеристика нейтрофіліозів і нейтропенія

| Варіант | Механізм | Причини |
|--|---|--|
| 1. Нейтрофіліози | | |
| Відносний (перерозподільний, короткочасний) | Мобілізація нейтрофілів крайового пулу в циркулюючий | Велике фізичне навантаження; ясна їжа; емоції; ванни; фізіопроцедури; напади судом; введення адреналіну; пароксизмальна тахікардія, біль; блювота та інше |
| Абсолютний (справжня кількість нейтрофілів збільшена) | А. Симптоматичні (вторинні). Мобілізація гранулоцитарного резерву. Підвищена продукція нейтрофілів. Підвищена продукція й уповільнення виходу в тканини. Підвищена продукція та мобілізація клітин крайового пулу. | Гострі бактеріальні інфекції; запальні процеси; екзо- та ендогенні інтоксикації; гемоліз; кровотечі. Лікування кортикостероїдами. |
| | Б. Лейкози. Підвищення продукції пухлиноподібних клітин | Вагітність. Хронічний мієлолейкоз, еритремія, сублейкемічний мієлоз |
| 2. Нейтропенії | | |
| Відносний (перерозподільний, короткочасний) | Перехід нейтрофілів з циркулюючого пулу в крайовий | Переохолодження; тривале голодування; глибокий сон; занепад загального тону; невротичні стани; початковий період шоку; колапс; гіпертонічний криз; доброякісні нейтропенії |
| Абсолютний (справжня кількість нейтрофілів знижена) | А. Симптоматичні. Порушення утворення нейтрофілів у кістковому мозку. | Вірусні інфекції; червний тиф; бруцельоз; прийом лікарських препаратів; мегалобластна й залізодефіцитна анемії; спадкові нейтропенії; тиреотоксикоз. |

| Варіант | Механізм | Причини |
|---------|--|---|
| | Порушення утворення та підвищення споживання нейтрофілія. Пригнічення гранулоцитопоеза. Звуження плацдарму кровотворення | Важкі дисеміновані інфекції; септичні стани; збільшення селезінки. Множинні метастази злоякісних пухлин у кістковий мозок. |
| | Б. Захворювання системи крові. Пригнічення гранулоцитопоеза; руйнування нейтрофілія. | Агранулоцитоз, гіпо- й апластичні анемії; променева хвороба; гострі лейкози; термінальна стадія хронічних лейкозів |
| | В. Спадкові. Порушення, утворення або розподіл | Циклічна нейтропенія; сімейна доброякісна нейтропенія |

Кількість нейтрофілів у крові визначається:

- продукцією у кістковому мозку;
- розподілом між крайовим і циркулюючим пулами;
- швидкістю виходу із судин у тканини;
- споживанням у тканинах.

У здорової людини з кісткового мозку в периферичну кров входять, головним чином, зрілі нейтрофіли: сегментоядерні та невелика кількість паличкоядерних (не більше 6 %). Поява незрілих нейтрофілів у крові (великої кількості паличкоядерних, метамієлоцитів, мієлоцитів, промієлоцитів) називається нейтрофільним зрушенням лейкоцитарної формули вліво. Глибина зсуву вліво відображає тяжкість патологічного процесу. Поява значної кількості нейтрофілів з гіперсегментованими ядрами називається зрушенням нейтрофілів вправо і розцінюється як дегенеративна зміна клітин.

При важких інтоксикаціях страждає кістковомозкове кровотворення, у тому числі гранулоцитопоез. Відображенням такого порушення є морфологічні зміни нейтрофілів – дегенеративні зміни.

Пельгеровська спадкова аномалія лейкоцитів (аномалія Пельгера) успадковуються за домінантним типом. Дві головні морфологічні ознаки: гіпосегментація ядер лейкоцитів і груба, майже пікнотична структура хроматину. Зрілі нейтрофіли містять ядра з двома сегментами (пенсне, окуляри) або у формі боба, піскового годинника, еліпса (рис. 32).

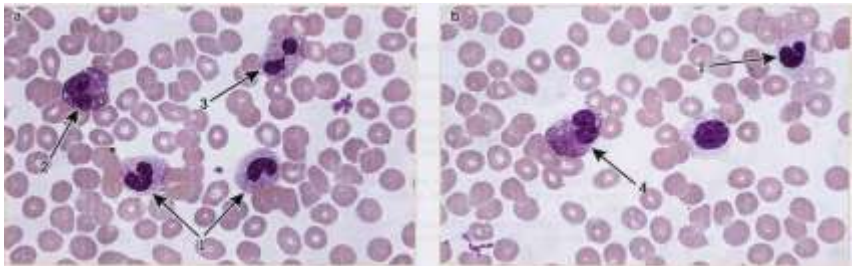


Рис. 32. Пельгеровська аномалія лейкоцитів.

Паличкоядерний нейтрофіл (1), еозинофіл (2) з короткими потовщеними ядрами, бісегментовані нейтрофіли (3), еозинофіл (4), × 45

Гіперсегментація ядер нейтрофілів – наявність значної кількості нейтрофілів з ядрами, що містять більше п'яти сегментів. Гіперсегментація ядер нейтрофілів (зсув нейтрофілів вправо) – прояв рідкісної спадкової аномалії лейкоцитів, так само може спостерігатися при порушенні синтезу ДНК в організмі (мегалобластні анемії, лікування цитостатиками).

Вторинна гіпосегментація ядер нейтрофілів: при важких інтоксикаціях (агранулоцитоз, сепсис, злоякісні пухлини, лейкози, променева хвороба); мієлодиспластичний синдром. «Вторинна Пельгера» спостерігається на тлі важкого стану хворого, змін у картині крові: лейкоцитозу, зсуву вліво, збільшення ШОЕ, інших дегенеративних змін лейкоцитів.

Пельгероподібні зміни зникають при поліпшенні стану хворого. У родичів їх не виявляють. Пельгероподібні зміни лейкоцитів обов'язково описують: «виражена пельгеризація ядер нейтрофілів» або «зустрічаються пельгероподібні форми нейтрофілів або еозинофілів». Пельгеризація свідчить про глибокі порушення гранулоцитопоезу.

Збільшення кількості еозинофілів у периферичній крові

Збільшення кількості еозинофілів (еозинофілія) спостерігається при таких захворюваннях:

Алергози: бронхіальна астма, сінна лихоманка, лікарська непереносимість, інфекції з алергічним компонентом, дерматити та ін. При цих захворюваннях збільшується концентрація IgE у сироватці крові.

Глистові інвазії, головним чином ті, при яких паразит або його личинки тісно пов'язані з тканинами хворого: аскаридоз, трихінельоз, ехінокоз, лямбліоз, опістархоз, анкілостомідоз, фасціольоз.

Злоякісні пухлини: рак легені, печінки, яєчників, матки. Еозинофілія може бути єдиним раннім проявом пухлинного росту, у деяких випадках може запобігти метастазування.

Лейкози: хронічний мієлолейкоз, гострий лейкоз.

Злоякісні лімфоми: лімфогранулематоз, лімфосаркома.

Аутоімунні захворювання: системний червоний вовчак, ревматизм, склеродермія та ін.

Період одужання від гострих інфекцій часто супроводжується помірною еозинофілією («рожева зоря одужання» – за образним висловом Шилінга).

Ідіопатичний гіпереозинофільний синдром – безпричинно тривала еозинофілія, що супроводжується пошкодженням еозинофілами ендотелію судин, ендокарда, міокарда, а також еозинофільною інфільтрацією органів. Існують різні думки з приводу природи цієї загадкової патології. Останніми роками з'являються докази на користь приналежності гіпереозинофільного синдрому до хронічних лейкозів мієлоїдної групи.

Вплив іонізуючої радіації в малих дозах може супроводжуватися деяким збільшенням кількості еозинофілів.

Зниження продукції гормонів кори надниркових залоз, як правило, супроводжується збільшенням кількості еозинофілів у крові. У літературі описані випадки еозинофілії, причини яких встановити не вдається – сімейна еозинофілія.

Зниження кількості еозинофілів у периферичній крові

Зниження кількості еозинофілів у периферичній крові спостерігається у гострий період інфекцій та інтоксикації при підвищенні продукції кортикостероїдів (або при лікуванні цими гормонами), гіпоплазії кісткового мозку, променевої хворобі. Відсутність еозинофілів (анеозинофілія) – погана прогностична ознака, тому в лейкоцитарній формулі відсутність еозинофілів реєструється лише після підрахунку 200 клітин та уважного перегляду всього препарату, якщо еозинофіли не були знайдені. При виявленні еозинофілів тільки при перегляді мазка у бланку аналізу крові у графі «еозинофіли» роблять позначку «зустрічаються» або ставлять знак «+».

Розділ 2. АНЕМІЇ

Анемія (від грец. *безкрів'я*) – це стан, який характеризується зниженням кількості гемоглобіну або гемоглобіну та еритроцитів в одиниці об'єму крові. Анемії різні за етіологією, механізмами розвитку, клініко-гематологічною картиною.

2.1. Класифікація анемій

За класифікацією Г. А. Алексєєва, в основу якої покладено патогенетичну ознаку розвитку анемії з урахуванням етіологічних факторів, анемії поділяють на три групи:

- 1) анемії внаслідок крововтрати;
- 2) анемії внаслідок порушення кровотворення;
- 3) анемії внаслідок підвищеного кроворуйнування (гемолітичні).

Л. І. Дельсон запропонував робочу класифікацію анемій:

- 1) гострі постгеморагічні анемії;
- 2) залізодефіцитні анемії;
- 3) анемії, пов'язані з порушенням синтезу або утилізацією порфіринів (siderобластна);
- 4) анемії, пов'язані з порушенням синтезу ДНК, РНК (мегалобластні);
- 5) гемолітичні анемії;
- 6) анемії, пов'язані з пригніченням проліферації клітин кісткового мозку (гіпопластичні, апластичні);
- 7) анемії, пов'язані зі заміщенням кровотворного кісткового мозку пухлинним процесом (метапластичні).

Анемія може бути як самостійним захворюванням, так і супутнім симптомом або ускладненням деяких внутрішніх хвороб, інфекційних і онкологічних захворювань. Бувають поліфакторні анемії, тобто змішаного генезу, наприклад: гемолітична анемія з дефіцитом заліза, апластична анемія з гемолітичним компонентом та ін. Класифікації анемій багато в чому умовні, тому що одну й ту ж саму анемію можна віднести до різних груп (наприклад, залізодефіцитна анемія частіше є і хронічною постгеморагічною анемією).

Залежно від величини колірного показника розрізняють анемії:

- нормохромні (колірний показник 0,9–1,1);
- гіпохромні (колірний показник < 0,85);
- гіперхромні (колірний показник > 1,15).

Залежно від величини середнього діаметру еритроцитів:

- нормоцитарні (середній діаметр еритроцитів 7,2–7,5 мкм);
- мікроцитарні (середній діаметр еритроцитів менше 6,5 мкм);
- макроцитарні (середній діаметр еритроцитів більше 8,0 мкм);
- мегалоцитарні (середній діаметр еритроцитів дорівнює або більше 12 мкм).

Залежно від рівня ретикулоцитів у периферичній крові:

- регенераторні (кількість ретикулоцитів 0,5–5 %);
- гіперрегенераторні (кількість ретикулоцитів більше 5 %);
- гіпо- та арегенераторні (кількість ретикулоцитів знижена або відсутня, незважаючи на важкий перебіг анемії).

Рівень ретикулоцитів є показником регенераторної функції кісткового мозку щодо еритропоезу.

До нормохромних відносять:

– гострі постгеморагічні (у перші дні після крововтрати);

– гіпо- та апластичні;

– несфероцитарні гемолітичні;

– аутоімунні гемолітичні;

– метапластичні (при лейкозі, мієломній хворобі та ін.);

– анемії, що розвиваються при ендокринних порушеннях (гіпофункція надниркових залоз), хворобах нирок, хронічних інфекціях.

До гіпохромних анемії відносяться:

– залізодефіцитні;

– сидеробластні;

– деякі мієлотоксичні;

– гемолітичні (таласемія).

До гіперхромних анемії відносяться:

– В₁₂-(фолієво)-дефіцитні;

– деякі гемолітичні (спадковий мікросфероцитоз, якщо серед еритроцитів у мазку переважають мікросфероцити).

Нормоцитарні: гострі постгеморагічні, апластичні, аутоімунні гемолітичні та інші анемії. *Мікроцитарні:* залізодефіцитні, сидеробластні.

Макроцитарні: вітамін В₁₂-(фолієво)-дефіцитні анемії та ін.

Регенераторні: постгеморагічні анемії.

Гіперрегенераторні: гемолітичні, особливо стан після гемолітичного кризу.

Гіпо- та арегенераторні: гіпопластичні, апластичні анемії.

Кістковий мозок реагує на розвиток залізодефіцитних, гемолітичних анемії роздратуванням, гіперплазією червоного паростка. При апластичній анемії відзначається прогресуюче падіння еритропоезу аж до повного його виснаження. При всіх видах анемії у хворих розвивається гіпоксія в результаті зниження рівня гемоглобіну. Основні клінічні синдроми у гематології представлені у *табл. 5*.

Таблиця 5

Основні клінічні синдроми у гематології

| Анемії | Лейкози |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1. Анемічний | 1. Анемічний |
| 2. Сидеропенічний | 2. Гарячковий |
| 3. Гарячковий | 3. Інтосикаційний |
| 4. Інтосикаційний | 4. Геморагічний |
| 5. Неврологічний | 5. Гепатолієнальний |
| 6. Геморагічний | 6. Остеоартропатичний |
| 7. Гепатолієнальний | 7. Вторинного імунодефіциту |
| 8. Остеоартропатичний | 8. Неврологічний |
| 9. Вторинного імунодефіциту | 9. Лімфопластичний синдром |
| | 10. Компресійний синдром |
| | 11. Виразково-некротичний синдром |

Клінічні та гематологічні прояви анемії можна розділити на три групи:

1. **Симптоми, загальні для всіх анемії.** Обумовлені розвиненою гіпоксією. Це блідість шкіри та слизових оболонок, слабкість, головний біль, запаморочення, відчуття миготіння мушок перед очима, шум у вухах, серцебиття, неприємні відчуття в ділянці серця, задишка, часто субфебрильна температура.

2. **Симптоми, характерні для певних груп анемії** відповідно їх патогенезу. При залізодефіцитних анеміях розвивається сидеропенічний синдром, обумовлений тканинним дефіцитом заліза. Виражається у трофічних розладах: сухість шкіри, випадання волосся, ламкість нігтів, збочення смаку, нюху та ін.

При вітамін B_{12} -дефіцитних анеміях відзначається ураження шлунково-кишкового тракту, нервової системи у вигляді проявів фунікулярного мієлозу (оніміння, відчуття поколювання, повзання мурашок у кінчиках пальців та ін.).

Гарячковий синдром обумовлений пірогенною дією продуктів розпаду еритроцитів (гемолітична анемія). Ступінь підвищення температури й тип лихоманки властиві певним захворюванням крові. Залізодефіцитна, B_{12} -дефіцитна анемія характеризується субфебрильними цифрами лихоманки, перніціозної анемії у період рецидиву – до 38–39 °С.

Гемолітична анемія – пароксизмальне підвищення температури до високих цифр під час внутрішньосудинного гемолізу та пірогенної дії продуктів масивного розпаду еритроцитів.

Агранулоцитоз і апластична анемія – на тлі пригнічення гранулоцитопоезу при розвитку великих виразково-некротичних процесів спостерігається різкий підйом температури до 39–40 °С. Температурна крива може бути хвилеподібною або неправильною.

Інтоксикаційний синдром при анеміях: загальна слабкість, зниження апетиту. Загальна слабкість відзначається у всіх гематологічних хворих при гострому перебігу; обумовлена анемічною гіпоксією та інтоксикацією ЦНС.

Неврологічний синдром при захворюваннях крові обумовлений інтоксикацією ЦНС продуктами білкового розпаду (на тлі генералізації процесу у термінальній стадії) і має специфічні прояви для певних форм анемії. У клініці синдрому переважають загально мозкові симптоми та психічні порушення: збіднення емоційної сфери, негативізм, млявість, депресивний стан, астено-вегетативні порушення, зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, затримка інтелектуального розвитку.

Гепатолієнальний синдром – гепатоспленомегалія часта, а при деяких захворюваннях крові – обов'язкова ознака, яка пояснюється мієлоїдною метаплазією печінки та селезінки. Гепатомегалія є частим симптомом при B_{12} -дефіцитній анемії. Спленомегалія частіше спостерігається при гемолітичній анемії в результаті гіперплазії фагоцитуючих клітин (основне місце деструкції еритроцитів). Помірне збільшення селезінки можливе при B_{12} -дефіцитній анемії.

Геморагічний синдром (рис. 33) характеризується такими ознаками: крововиливи у вигляді пурпури – від дрібних точкових – петехій. Великі крововиливи у підшкірну тканину і міжфасціальні щілини у вигляді об'ємних утворень (гематом). З'являються при захворюваннях крові спонтанно, під час ін'єкцій або під впливом незначних ударів і змінюють своє забарвлення (червона → вишнево-синя → зелена) при розсмоктуванні.

Можливі крововиливи у головний мозок, міокард, очне дно, субкон'юнктивальні геморагії. Геморагічний синдром є специфічною ознакою апластичної анемії.



Рис. 33. Гематоми на шкірі стегна та гомілки зліва

Остеоартропатичний синдром у гематологічних хворих проявляється: болями у кістках (осалгії), болями у суглобах (артралгії), порушенням функції суглобів з об'єктивними ознаками їх ураження (артропатії). Синдром спостерігається при спадковому сфероцитозі (хвороба Міньковського–Шоффара) і характеризується специфічною вродженою аномалією скелету – баштовий череп, високе «готичне» піднебіння, полідактилія, а також при спадковій серпоподібноклітинній анемії – відзначаються скарги на болі у кистях і стопах, обумовлені гіперреактивністю кісткового мозку та розвитком остеосклерозу, асептичного некрозу голівки стегнової кістки, остеомієліту.

Синдром вторинного імунodefіциту розвивається у хворих із порушенням процесів імунорегуляції та функціональної недостатності імункомпетентних систем.

Клінічна симптоматика: некротичні явища (виразково-некротичні процеси у порожнині рота й горла, у легенях, кишечнику, статевих органах, шкірі); клініка гострого сепсису.

При *апластичній анемії* імунні порушення виражаються у дисрегуляції клітинного та гуморального імунітету; *гемолітичній анемії* – вторинна інфекція з генералізацією за типом сепсису як ускладнення анемії.

3. Зміни з боку крові й кістково-мозкового кровотворення. При обстеженні хворих необхідно зробити розгорнутий аналіз крові, за необхідності – дослідження кісткового мозку.

У диференційній діагностиці анемії використовують результати деяких біохімічних аналізів, лабораторних досліджень сечі, калу.

Лабораторні дослідження анемії

Основні лабораторні дані для діагностики анемії

1. Рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів (підррахунок у камері Горяєва або на гематологічних аналізаторах).
2. Індeksi еритроцитів: колірний показник, середній обсяг еритроцитів та ін. (визначаються на гематологічних аналізаторах, при необхідності – розрахунковим шляхом).
3. Кількість ретикулоцитів.
4. Дослідження морфології еритроцитів.
5. Кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула.
6. Кількість тромбоцитів.
7. Рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); осмотична резистентність еритроцитів.
8. Підррахунок сидероцитів (при підозрі на сидеробластну анемію).
9. Дослідження пунктату кісткового мозку, висновок по мієлограмі.
10. Мазок і товста крапля на малярію.

Клінічні дослідження

1. Загальний аналіз сечі.
2. Наявність у сечі білка Бенс-Джонса (при підозрі на мієломну хворобу), вільного гемоглобіну, гемосидерину (при підозрі на внутрішньосудинний гемоліз).
3. Аналіз калу (колір, наявність крові, наявність паразитів: широкого лентеца, гемофагів).

Біохімічні дослідження

Визначення у сироватці крові: сечовини, креатиніну та його кліренсу; білірубіну та його фракцій; загального білка та білкових фракцій; сироваткового заліза, загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС), феритину; визначення гематокриту.

Серологічні дослідження

За необхідності визначають групові та антирезус-антитіла (пряма, непряма проби Кумбса), вміст і тип антитіл (при підозрі на аутоімунну гемолітичну анемію).

2.2. Гостра постгеморагічна анемія

Гостра постгеморагічна анемія розвивається після швидкої значної крововтрати в результаті якихось зовнішніх травм з пошкодженням кровоносних судин або кровотеч із внутрішніх органів (шлунково-кишкові, маткові, легеневі, ниркові). Швидко зменшується загальний об'єм циркулюючої крові і, перш за все, обсяг плазми. Знижується кількість еритроцитів у крові, розвивається гіпоксія.

Анемічний синдром при гострій постгеморагічній анемії

Компенсаторні механізми при гострій крововтраті.

При повільній крововтраті (менше 10–15 % ОЦК) відновлення гемодинаміки відбувається внаслідок: спазму периферичних судин (ангіоспастична фаза компенсації); мобілізації крові з депо; переміщення тканинної рідини та електролітів у судинне русло; збільшення еритропоезу у кістковому мозку (гідремічна фаза компенсації).

Швидка крововтрата (понад 33 % ОЦК) або повільна (більше 50 % ОЦК) супроводжується: розвитком тканинної гіпоксії, порушенням метаболізму, змінами паренхіматозних органів, порушенням функції серця, ЦНС, печінки, розвитку геморагічного шоку.

У перші 1–2 дні кількість гемоглобіну та еритроцитів у нормі або трохи нижче норми, гематокрит у нормі, тобто гематологічні показники ще не відображають анемію (прихована анемія). У цей час її можна виявити тільки визначенням обсягу циркулюючих еритроцитів.

Через 2–3 дні після крововтрати у кровотік надходить багато тканинної рідини. Вміст гемоглобіну та еритроцитів поступово знижується, колірний показник у нормі, розвивається нормохромна анемія. У крові лейкоцитоз, зрушення формули вліво до метамієлоцитів, рідко до мієлоцитів. Зберігається невеликий тромбоцитоз, або рівень тромбоцитів повертається до норми.

Через 3–5 днів після крововтрати в крові спостерігаються ретикулоцитоз, поліхроматофілія, поодинокі нормобласти (це прояв компенсаторної реакції кісткового мозку на крововтрату). Збільшується кількість еритро-та нормобластів.

Клітини червоного ряду складають 40–50 % від кількості всіх ядерних клітин кісткового мозку, тобто мієлокаріоцитів. Кістковомозковий індекс співвідношення клітин білого і червоного рядів (індекс лейко/еритро) становить 2 : 1; 1,5 : 1; 1 : 1 при нормі 3 : 1; 4 : 1.

2.3. Обмін і роль заліза в організмі

Залізо має велике значення для організму, входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, дихальних ферментів. Воно розподіляється по основних фондах:

1. **Гемоглобіновий фонд** – залізо гемоглобіну становить 60–65 % загального вмісту заліза в організмі.

2. **Запасний фонд.** Це залізо феритину та гемосидерину, які депоновані у печінці, селезінці, кістковому мозку, м'язах. Становить 30–40 % рівня заліза в організмі.

Феритин – водорозчинний комплекс тривалентного заліза та білка апоферитину, що містить 20 % заліза. Являє собою лабільну фракцію запасного фонду заліза. При необхідності легко використовується для потреб еритропоезу.

Гемосидерин – нерозчинний у воді білок, за складом близький до феритину, але містить більшу кількість заліза – 25–30 %. Є стабільною, міцно фіксованою фракцією запасів заліза в організмі.

3. **Транспортний фонд** представлений залізом, пов'язаним із транспортним білком трансферином. Становить 1 % вмісту заліза в організмі.

4. **Тканинний фонд** представлений залізом залізовмісних ферментів (цитохроми, пероксидази), міоглобіну. Становить 1 % від вмісту заліза в організмі. Загальний вміст заліза в організмі дорослих дорівнює 4–5 г. Воно надходить в організм з харчовим раціоном. Міститься у продуктах тваринного та рослинного походження: м'ясо (особливо яловичина), печінка, яйця, бобові, яблука, курага та ін.

Залізо всмоктується набагато краще з продуктів тваринного походження, ніж рослинного, тому що воно міститься в них у формі гема. Так, з м'яса всмоктується 20–25 %, з риби – 11 %, з рослинних продуктів – 3–5 % заліза, що в них міститься. Всмоктуванню заліза сприяють аскорбінова кислота, органічні кислоти (лимонна, яблучна та ін.). Інгібують всмоктування танін, високий вміст жиру у раціоні. Всмоктування заліза з харчових продуктів лімітоване.

За добу всмоктується 2–2,5 мг заліза. Короткочасно після сильної кровотечі може всмоктуватися до 3 мг заліза. Основна кількість заліза всмоктується у 12-палу кишку та у початкову частину тонкої кишки. Мала кількість заліза може всмоктуватися в усіх відділах тонкого кишечника. Існує ряд гіпотез, що пояснюють механізм регуляції всмоктування заліза, але суть їх зводиться до наступного.

Всмоктування заліза відбувається у два етапи:

1. Слизова оболонка кишечника захоплює залізо, яке надходить з харчовим раціоном.

2. Залізо зі слизової оболонки кишечника переходить у кров, навантажується на трансферин і доставляється до місць використання та у депо. *Трансферин* також переносить залізо з його фондів і клітин системи фагоцитуючих мононуклеарів, в яких відбувається деструкція еритроцитів, у кістковий мозок, де воно частково використовується для синтезу гемоглобіну, а частково відкладається у вигляді заліза запасів, а також в інші місця зберігання заліза. Зазвичай із залізом зв'язується 1/3 частина трансферину. Її називають пов'язаною трансферином або сироватковим залізом.

У нормі вміст заліза в сироватці у чоловіків і жінок становить відповідно 13–30 і 12–25 мкмоль/л. Частина трансферину, не пов'язану з залізом, називають вільним трансферином. Максимальна кількість заліза, яку міг би приєднати трансферин до свого насичення, позначають як *загальну залізо-зв'язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС)* – у нормі 30–85 мкмоль/л. Різниця між показниками ЗЗЗС і сироватковим залізом відображає *латентну залізо-зв'язувальну здатність сироватки (ЛЗЗС)*, а відношення сироваткового заліза до ЗЗЗС, виражене у відсотках, відбиває відсоток насичення трансферину залізом (норма 16–50 %).

Для судження про величину заліза в організмі можуть проводитися наступні дослідження:

1. Дослідження рівня феритину в сироватці імуноферментними методами.

2. *Десфераловий тест.* Десферал (десфероксамін) є комплексом, який після введення в організм вибірково зв'язується з залізом запасів, тобто з залізом феритину, і виводить його із сечею. Хворому одноразово внутрішньом'язово вводять 500 мг десфералу, збирають добову сечу і визначають у ній вміст заліза. Після введення десфералу із сечею в нормі виводиться від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих на залізодефіцитну анемію або за наявності прихованого дефіциту заліза кількість виділеного із сечею заліза різко знижується.

3. *Підрахунок у пунктаті кісткового мозку кількості сидеробластів, а у периферичній крові – сидероцитів.*

Сидеробласти – це нормобласти, тобто ядерні клітини червоного ряду, в цитоплазмі яких виявляються синього кольору гранули заліза запасів – феритину. У нормі 20–40 % нормобластів є сидеробластами.

Сидероцити – це еритроцити, в яких виявляються гранули феритину. У нормі в периферичній крові до 1 % сидероцитів. Гранули феритину в сидеробластах і сидероцитах виявляються при спеціальному забарвленні берлінською блакиттю.

Організму властиві фізіологічні втрати заліза із сечею, калом, жовчю, злущеними клітинами слизової кишечника, з потом, коли стрижуть волосся, нігті. Жінки втрачають залізо під час менструацій.

2.4. Залізодефіцитні анемії

Це широко розповсюджені захворювання, що становлять 80 % кількості усіх анемій. При залізодефіцитній анемії (ЗДА) знижується вміст заліза у сироватці крові, кістковому мозку і в депо. У хворих розвиваються гіпохромна анемія та трофічні порушення у тканинах.

Причини дефіциту заліза:

1. Хронічні крововтрати.

До них відносяться: крововтрати зі шлунково-кишкового тракту, обумовлені кровотечею з ясен, ерозивним езофагітом при грижі стравохідного відділу діафрагми, ерозійними гастритами, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, злоякісними пухлинами шлунка, кишечника, неспецифічним виразковим колітом, дивертикулами кишечника, кровоточивим гемороєм. Маткові крововтрати є основною причиною розвитку дефіциту заліза у жінок дітородного віку, які бувають при менорагіях, дисгормональних маткових кровотечах, фіброміомі матки, ендометріозі, злоякісних пухлинах матки та ін.

2. Порушення всмоктування заліза виникає при ентеритах, ферментопатії у тонкому кишечнику, резекції великої частини тонкого кишечника, хронічному дуоденіті.

3. Аліментарний дефіцит заліза при недостатності його у харчовому раціоні.

4. Підвищена потреба у залізі або підвищена витрата заліза. Буває у вагітних, при лактації, в періоди швидкого зростання дітей (особливо до двох років), підлітків.

5. Можливий розвиток дефіциту заліза у донорів, особливо за наявності інших факторів ризику.

При хронічних вогнищах інфекції, при поточних запальних процесах, які продовжуються тривалий час, фіброміомі матки відбувається перерозподільний дефіцит заліза. Воно накопичується в осередках запалення, інфекції, пухлинної тканини. Загальний вміст заліза зберігається в нормі, але він перерозподіляється, і тому відзначається зниження вмісту у крові гемоглобіну, еритроцитів, сироваткового заліза.

Клінічні прояви залізодефіцитних анемії обумовлені наявністю як анемічного синдрому, пов'язаного з розвинутою гіпоксією, так і сидеропенічного синдрому, пов'язаного з дефіцитом заліза.

Анемічний синдром.

Скарги: м'язова слабкість, швидка фізична та розумова стомлюваність, зниження працездатності, запаморочення і шум у вухах, головні болі й запаморочення, відчуття мигтіння «мушок» перед очима, почуття «нестачі повітря», серцебиття, болі у серці; безсоння, дратівливість, зниження пам'яті.

Об'єктивні дані: блідість шкірних покривів, почастишання дихання і ЧСС, зміщення меж відносної тупості серця назвоні, систолічний шум над всіма точками аускультатції серця, шум «дзиги» над великими судинами, пастозність обличчя і нижніх кінцівок.

Сидеропенічний синдром (*siderum* – залізо, *penia* – бідність) обумовлений дефіцитом заліза, що призводить до порушення активності тканинних ферментів і визначає специфічність симптоматики залізодефіцитних анемії.

При дефіциті заліза страждає трофіка тканин. Хворі бліді, при вираженій анемії шкіра має зеленуватий відтінок. Анемічне обличчя (*facies anemica*) – «безкровне обличчя» у хворих з важкою залізодефіцитною анемією (*рис. 34, 35*).



Рис. 34. «Facies anemica – безкровне обличчя» з анемією



Рис. 35. Кон'юнктива у хворого з анемією

Відзначається сухість і тріщини слизових оболонок у вигляді розвитку ангулярного стоматиту, глоситу з атрофією сосочків язика (лакований язик) (рис. 36). Дистрофічні зміни шкіри та її придатків. З'являється ламкість нігтів, на них може бути поперечна смугастість, іноді вони набувають ложкоподібної форми (койлоніхії) (рис. 37).



Рис. 36. Лакований язик



Рис. 37. Койлоніхії

Характерні зміни смаку (з'являється потреба у гострих, кислих, солоних продуктах, іноді хочеться їсти мед, сире тісто, сухі макарони), нюху (подобаються запахи бензину, ацетону, лаку). Може бути дисфагія (утруднене ковтання щільної їжі). Розвивається м'язова слабкість, в результаті якої бувають нетримання сечі при сміху, кашлі, чханні, слабка пологова діяльність.

Дефіцит заліза призводить до порушення імунітету та змін з боку нервової системи, збіднення емоційної сфери, негативізму, млявості, депресивного стану, астено-вегетативних порушень, зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, затримки інтелектуального розвитку.

Лабораторна діагностика залізодефіцитних анемії

У початковій стадії хвороби зменшується вміст у периферичній крові гемоглобіну на тлі нормальної кількості еритроцитів. Потім приєднується і зменшення кількості еритроцитів, але менш виражене, ніж гемоглобіну.

Залежно від зниження рівня гемоглобіну розрізняють різні ступені тяжкості ЗДА:

- легка – гемоглобін 110–90 г/л;
- середньої важкості – гемоглобін менший 90 до 70 г/л;
- важка – гемоглобін менший 70 г/л;
- вкрай важка – гемоглобін 30–20 г/л.

Кольоровий показник нижче норми. Анемія гіпохромна. Гіпохромія є показником дефіциту заліза в організмі (рис. 38). Еритроцити бліді, центральне просвітлення у них збільшене. Анізоцитоз (рис. 39) через мікроцитоз (діаметр менший 6,5 мкм).

Середній діаметр, середній обсяг еритроцитів і середня концентрація гемоглобіну в еритроциті знижені. При вираженій ЗДА з'являються *міше-*

неподібні еритроцити, анулоцити (еритроцити, центральне просвітлення яких настільки збільшене, що вони набувають вигляду порожніх кілець), планоцити. Кількість ретикулоцитів нормальна, на тлі хронічних крововтрат або прийому препаратів заліза може бути невеликий ретикулоцитоз. Вміст лейкоцитів у нормі, але є схильність до лейкопенії через нейтропенію. Рівень тромбоцитів частіше в нормі, але на тлі крововтрат можуть бути невеликі тромбоцитоз. ШОЕ незначно прискорене, гематокрит знижений.

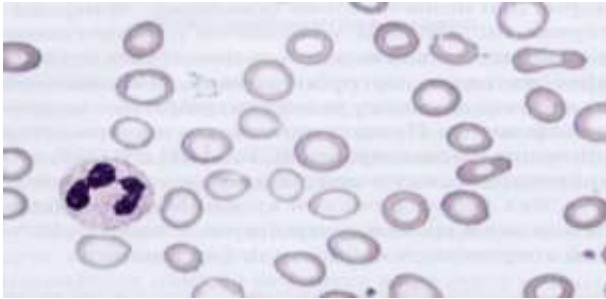


Рис. 38. Периферична кров хворого.
Залізодефіцитна анемія. Гіпохромія та мікроцитоз еритроцитів

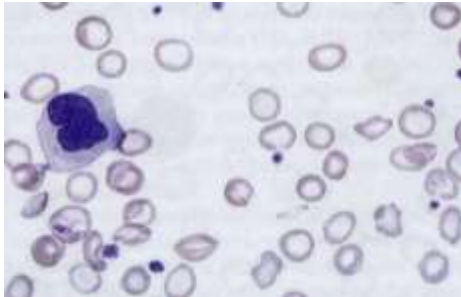


Рис. 39. Периферична кров хворого А.
Залізодефіцитна анемія. Гіпохромія та змішаний анізоцитоз

Характерними змінами для ЗДА є наступне:

- Зменшення вмісту сироваткового заліза.
- Збільшення загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) (у деяких хворих зберігається нормальний рівень ЗЗЗС).
- Збільшення латентної залізов'язувальної здатності сироватки.
- Зниження відсотка насичення залізом трансферину.
- Зниження вмісту в сироватці крові феритину.
- За результатами десфералового тесту зменшення кількості запасного заліза, що виводиться з добовою сечею, після введення десфералу.
- У кістковому мозку зниження кількості сидеробластів.
- У периферичній крові зменшення кількості сидероцитів або вони відсутні.

2.5. Анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів (сидеробластні анемії)

Цю групу анемій ще називають *сидеробластними*, *сидероахрестичними* або *залізонасиченими*. В організмі міститься багато заліза, але воно не використовується належною мірою, бере участь в еритропоезі. Порушення синтезу або утилізації порфіринів, які є проміжними продуктами синтезу гема, обумовлює неможливість зв'язування заліза, і тому воно накопичується в організмі, відкладається у різних органах, викликаючи порушення їх функцій. Відкладаючись у печінці, може призвести до цирозу, у підшлунковій залозі – до діабету, у м'язі серця – до порушення кровообігу; у надниркових – до надниркової недостатності. У хворих знижується рівень гемоглобіну в крові, розвивається *гіпохромна анемія з високим вмістом заліза у сироватці крові і в депо* (рис. 40, 41).

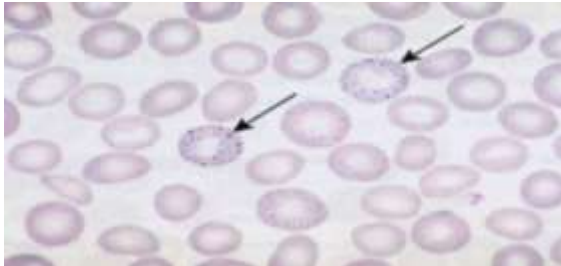


Рис. 40. Периферична кров. Анемія, пов'язана з отруєнням свинцем.
Базофільна пунктація еритроцитів периферичної крові, $\times 1000$

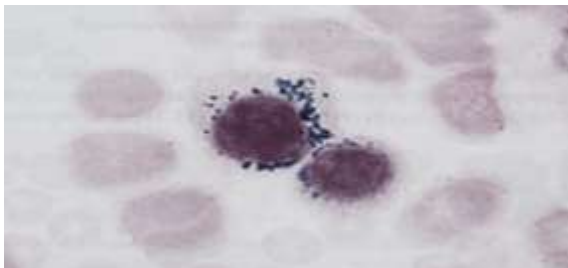


Рис. 41. Кістковий мозок. Анемія, пов'язана з отруєнням свинцем.
Кільцеподібні сидеробласти, $\times 1000$

Бувають спадкові та набуті сидеробластні анемії. Спадкові форми трапляються рідко, переважно у чоловіків (пов'язані з Y-хромосомою).

Набуті пов'язані з порушенням активності ферментів, що беруть участь у синтезі порфіринів і гема. Вони часто виникають на тлі інтоксикацій, особливо при отруєнні свинцем. Іноді при дефіциті вітаміну B_6 , який може бути викликаний прийомом протитуберкульозних засобів, алкоголю.

Набуті сидеробластні анемії невідомої етіології відносяться до мієлодиспластичного синдрому, який може трансформуватися у гострий лейкоз.

Залізодефіцитні та сидеробластні (залізонасичені) анемії є гіпохромними. Гіпохромний характер служить ключовою ознакою при діагностиці анемій. Він дозволяє, у першу чергу, запідозрити залізодефіцитну анемію, яка трапляється найчастіше серед гіпохромних анемій, але не виключає наявність гіпохромної анемії іншого походження (сидеробластні анемії, таласемія). Диференційна діагностика залізодефіцитної та сидеробластної анемій представлена у *табл. 6*.

Таблиця 6

Диференційна діагностика залізодефіцитної та сидеробластної анемії

| Лабораторний показник | ЗДА | Сидеробласт |
|--|----------------|------------------------------|
| Сироваткове залізо | ↓, ↓↓ | ↑, →→ |
| ЛЗЗС | ↑ | ↓ |
| ЗЗЗС | ↑ | ↓ |
| Коефіцієнт насичення трансфер. залізом | ↓ | ↑ |
| Феритин сироватки | ↓ | ↑ |
| Десфераловий тест | ↓ | ↑ |
| Сидероцити крові | відсутні | ↑ |
| Сидеробласти у кістковому мозку | ↓ | ↑, трапляються кільцеподібні |
| Клінічні прояви | сидеропенічний | гемохроматоз |

Підхід до лікування цих анемій різний:

- Хворих на ЗДА лікують препаратами заліза.
- При сидеробластних анеміях препарати заліза протипоказані.

Лікування сидеробластних анемій передбачає виведення з організму наявних надлишків заліза.

2.6. Обмін і роль вітаміну В₁₂ в організмі

Об'єднують групу набутих і спадкових анемій, характерною ознакою яких є наявність у кістковому мозку мегалобластів. Це великі клітини червоного ряду зі своєрідною структурою хроматину, асинхронністю дозрівання ядра й цитоплазми (*рис. 42*).

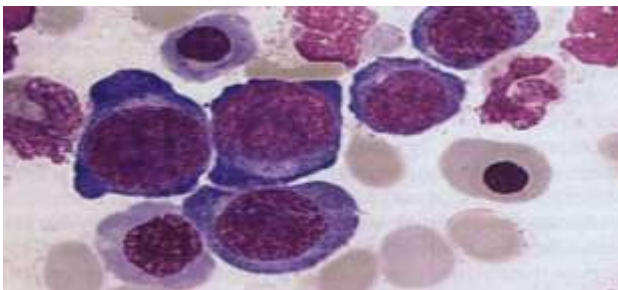


Рис. 42. Кістковий мозок. Мегалобластна анемія, × 1000

При мегалобластних анеміях порушується синтез нуклеїнових кислот в результаті дефіциту вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти. Одночасний дефіцит їх зустрічається рідко, тільки при порушенні кишкового всмоктування. Найчастіше трапляється ізольований дефіцит вітаміну В₁₂. У минулому столітті *мегалобластна анемія* була відома як *перніціозна*, або *злаякісна*, була невиліковним захворюванням, давала високу летальність. Вперше описана Addісоном. Поняття «перніціозна» ввів Бірмер, після чого її стали називати *перніціозною анемією Addісона-Бірмера*. Тепер мегалобластні анемії лікуються, термін «перніціозна» має тільки історичне значення.

Над питаннями патогенезу та лікування мегалобластної анемії працювали вчені всього світу. Майнет і Мерфі (Нью-Йорк) виявили позитивний вплив на рівень ретикулоцитів, еритроцитів і лейкоцитів периферичної крові хворих введення в їх харчовий раціон печінки.

Американський учений Касл провів дослідження на трьох групах хворих:

– 1-й групі давав сире яловиче м'ясо, оброблене шлунковим соком здорової людини;

– 2-й групі давав шлунковий сік без м'яса;

– 3-й групі – м'ясо без шлункового соку.

Поліпшення відзначалося тільки у хворих 1-ї групи. Касл припустив, що з м'ясом в організм хворого надходить якась речовина невідомого походження, яку він умовно назвав «*зовнішнім фактором*». Вона взаємодіє з іншою речовиною, що міститься у шлунковому соку (Касл умовно назвав його «*внутрішнім фактором*»). *У результаті їх взаємодії* утворюється якась гемопоетична речовина, яка всмоктується, відкладається у печінці (депо), забезпечує нормальне кровотворення.

В їжі травоядних тварин містяться солі кобальту. У шлунку цих тварин є мікроби, які синтезують з них вітамін В₁₂, який всмоктується у кишечнику, використовується організмом для власних потреб, а також відкладається в печінці і м'язах. Для засвоєння вітаміну В₁₂ з харчового раціону необхідні два білки, що виробляються у шлунку людини:

– *R-протеїн* має високу електрофоретичну рухливість (від англ. *rapid* – швидкий);

– *гастромукопротеїн* («*внутрішній фактор*»).

Вітамін В₁₂ зв'язується з R-протеїном, утворюючи комплекс, який надходить у дванадцятипалу кишку. Під впливом протеолітичного ферменту підшлункової залози *трипсину R-протеїн розщеплюється, вітамін В₁₂ виявляється у вільному стані*. У дванадцятипалу кишку самостійно зі шлунку надходить «*внутрішній фактор*». Вітамін В₁₂ зв'язується з «*внутрішнім фактором*», утворюється комплекс, який проходить у тонку кишку і приєднується до спеціальних рецепторів для внутрішнього фактора. Після всмоктування у кров вітамін В₁₂ зв'язується з транспортним білком *транс-кобаламіном*, який переносить його у кістковий мозок і печінку (депо).

Вітамін B_{12} відіграє велику роль в організмі. Він є коферментом ферментних систем, які забезпечують синтез піримідинових та пуринових основ, і тим самим бере участь у синтезі ДНК і РНК. Перекладає в активну форму фолієву кислоту, яка здійснює утворення тимідину – складової частини ДНК. При дефіциті вітаміну B_{12} порушується синтез ДНК і звичайне для здорових людей нормобластичне кровотворення. Воно трансформується у мегалобластичне кровотворення, яке в нормі буває тільки у внутрішньоутробному періоді розвитку плоду. Вітамін B_{12} необхідний для нормального обміну жирних кислот. При його дефіциті накопичується метилмалонова кислота, яка є продуктом обміну жирних кислот, володіє токсичністю, особливо для оболонки нервових клітин.

Причини дефіциту вітаміну B_{12} :

1. *Порушення вироблення «внутрішнього чинника».* Може розвиватися, якщо у хворого видалені тіло і дно шлунка, де виробляється «внутрішній фактор», або якщо у слизовій оболонці шлунка відбулися незворотні зміни, в результаті чого порушується вироблення соляної кислоти, пепсину, «внутрішнього чинника» (атрофічний гастрит, хімічний опік слизової, поліпоз шлунка та ін.).

2. *Порушення всмоктування вітаміну B_{12} при захворюваннях тонкого кишечника (резекція, пухлина, хронічні ентерити).* Може поєднуватися з дефіцитом фолієвої кислоти.

3. *Конкурентна витрата вітаміну B_{12} через глистову інвазію, мікрофлору кишечника.* Відзначається у таких випадках:

– паразитування широкого лентеца, який використовує вітамін B_{12} для власного зростання;

– синдром «сліпої петлі» – після операції на тонкому кишечнику в результаті накладення анастомозів залишаються сліпі ділянки його, які не беруть участі у процесі травлення і в яких розвивається величезна кількість кишкових бактерій, що поглинають вітамін B_{12} ;

– дивертикули тонкого кишечника.

4. *Спадковий дефіцит транскобаламіну,* в результаті чого порушується доставка вітаміну B_{12} до місць використання і в депо (трапляється рідко).

5. *При променевої хвороби* порушується використання в організмі вітаміну B_{12} .

6. *На тлі аутоімунних процесів у крові* можуть з'явитися антитіла проти «внутрішнього чинника».

Клінічна картина

Частіше хворіють люди похилого віку.

Клінічна картина включає триаду клінічних синдромів: порушення з боку травної, нервової та кровотворної систем. Послідовність появи і ступінь вираженості синдромів різна в окремих хворих. Захворювання розвивається повільно. Найчастіше перші скарги стосуються травної системи.

Нерідко вони передують розвитку анемії. У хворих виникає нудота, блювота, відчуття тяжкості й болю під ложечкою, відрижка. Часто трапляються атрофія слизової оболонки шлунка різного ступеня вираженості, знижена шлункова секреція. Іноді збільшені селезінка, печінка. Хворі частіше повні. Шкіра бліда, може бути з лимонно-жовтим відтінком, субектеричність склер.

Лабораторна діагностика вітамін В₁₂-дефіцитної анемії

1. Кількість еритроцитів у крові знижується в більшому ступені, ніж рівень гемоглобіну.
2. Кольоровий показник частіше вищий від норми, тобто більше 1,15 (1,3; 1,4; 1,6). Анемія гіперхромна, іноді нормохромна.
3. Кількість мегалоцитів варіює залежно від тяжкості анемії.
4. В еритроцитах можна виявити тільця Жоллі, рідше кільця Кебота, зустрічається базофільна зернистість (див. рис. 18).
5. Кількість ретикулоцитів знижена або на нижній межі норми.
6. У більшості хворих зменшується кількість лейкоцитів (головним чином із-за нейтрофілів).
7. Відзначається зсув лейкоцитарної формули вправо – з'являються великі полісегментовані нейтрофіли (рис. 43). Кількість сегментів в них може досягати 10–12 при нормі до 5. Одночасно може бути зсув лейкоцитарної формули вліво до метамієлоцитів і навіть мієлоцитів .

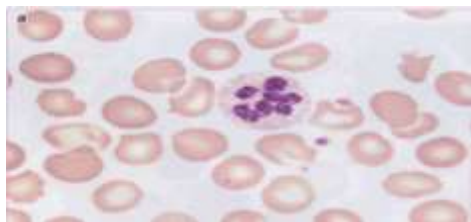


Рис. 43. Периферична кров. Гіперсегментовані нейтрофіли при В₁₂-дефіцитній анемії, × 1000

8. Зменшується кількість еозинофілів аж до їх зникнення.
9. Знижується кількість моноцитів.
10. Відносний лімфоцитоз.
11. Приблизно у половини хворих зменшується кількість тромбоцитів. Серед тромбоцитів часто трапляються великі форми діаметром до 7–8 мкм, тобто вони можуть мати розміри еритроцитів. Явищ кровоточивості не спостерігається.
12. У периферичній крові можуть з'являтися мегалобласти, нормобласти часто з дегенеративно зміненими ядрами. В їх цитоплазмі трапляються тільця Жоллі (див. рис. 19), базофільна зернистість (див. рис. 20).
13. У кістковому мозку виявляється подразнення червоного відростка внаслідок переважання мегалобластів. Лейко-еритронормобластичний індекс 1/1; 0,5/1; 0,3/1 при нормі 3/1; 4/1.
14. У хворих помірна гіпербілірубінемія із-за вільного білірубіну.

15. Рівень сироваткового заліза частіше у нормі, іноді до початку лікування трохи підвищений. У період лікування рівень заліза у сироватці знижується, бо воно активно використовується для потреб еритропоезу.

Хворих лікують вітаміном В₁₂. На 3–4-й день від початку лікування починає збільшуватися кількість ретикулоцитів у периферичній крові, максимальний підйом відзначається на 5–7-й день (*ретикулоцитарна криза*). Це хороша прогностична ознака. Вітамін В₁₂-дефіцитні анемії добре піддаються лікуванню, у хворих незабаром розвивається стійка гематологічна ремісія.

Якщо введення препаратів вітаміну В₁₂ виявляється неефективним, то це свідчить про те, що діагноз поставлений неправильно.

2.7. Анемії, обумовлені дефіцитом фолієвої кислоти

Фолієва кислота, як і вітамін В₁₂, необхідна для синтезу нуклеїнових кислот, забезпечення нормального кровотворення. Фолієва кислота міститься у продуктах тваринного (печінка, м'ясо, яйця) та рослинного (свіжі овочі, листя салату та ін.) походження.

Фолієва кислота легко всмоктується у верхній частині тонкого кишечника. Запасів фолієвої кислоти в організмі в разі припинення її надходження вистачає на чотири місяці. Дефіцит фолієвої кислоти розвивається при порушенні всмоктування її в результаті резекції частини тонкого кишечника, особливо тонкої кишки, пухлини кишечника, при синдромі «сліпої петлі», коли в кишечнику після накладення анастомозів є ділянки, через які не проходить їжа, і в них розвивається величезна кількість кишкових бактерій, які споживають фолієву кислоту. При порушенні всмоктування в тонкому кишечнику іноді може розвиватися комбінований дефіцит вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти. При вагітності розвивається потреба у фолієвій кислоті. Дефіцит її розвивається у вагітних при поганому харчуванні, особливо часто, якщо вагітність протікає на тлі спадкових або набутих форм гемолітичної анемії.

Дефіцит фолієвої кислоти

Може бути у новонароджених, особливо недоношених, у грудних дітей, що вигодовуються козячим молоком, бідним на фолієву кислоту, при тривалому вживанні протисудомних засобів (дифенін, фенобарбітал), цитостатиків, в осіб, що зловживають алкоголем. При дефіциті фолієвої кислоти розвивається мегалобластна анемія. Клінічні прояви її виражені слабше, ніж при вітамін В₁₂-дефіцитній анемії. У хворих рідко бувають явища глоситу, атрофічний гастрит, парестезії.

При дослідженні периферичної крові виявляються ознаки гіперхромної, макроцитарної анемії. Кількість ретикулоцитів знижена, відзначається лейкопенія, тромбоцитопенія. У кістковому мозку роздратований червоний паросток, є мегалобласти. Хворих фолієводефіцитною анемією лікують фолієвою кислотою. Збільшення кількості ретикулоцитів у крові (ретикулоцитарний криз) на тлі лікування є хорошою прогностичною ознакою.

2.8. Причини й ознаки гемолітичних анемії

Гемолітичні анемії – велика група спадкових і набутих захворювань, при яких процеси *кроворуйнування переважають над процесами кровотворення*. При них знижена тривалість життя еритроцитів.

Руйнування еритроцитів (гемоліз) може розвинутися під впливом ендогенних й екзогенних причин.

До ендогенних причин відносять порушення структури гемоглобіну та еритроцитів. *До екзогенних* – вплив різних токсичних речовин, антитіл, механічних пошкоджень еритроцитів з незміненими морфологічними властивостями і функціональною активністю.

Гемоліз може бути компенсований і некомпенсований

При компенсованому гемолізі анемія не розвивається, тому що зниження кількості еритроцитів, обумовлене їх гемолізом, компенсується виходом нових еритроцитів з кісткового мозку.

Кістковий мозок при необхідності може підвищити свою кровотворну функцію у 6–8 разів. Якщо у хворого на тлі зниження тривалості життя еритроцитів спостерігається тривалий гемоліз, то компенсаторні можливості червоного паростка кісткового мозку знижені і він не може заповнити кількість зруйнованих еритроцитів, в результаті чого розвивається анемія (*декомпенсований гемоліз*).

Клінічна картина гемолітичних анемії

Клінічна картина гемолітичних анемії варіабельна, залежить від етіології, патогенезу, тривалості захворювання та ступеня компенсації гемолітичного процесу.

Клінічно гемоліз еритроцитів може протікати у вигляді:

- періодично виникаючих гемолітичних кризів, поза кризів хворі відчують себе здоровими;
- хронічного перебігу, що періодично ускладнюється гемолітичними кризами.

Тривалість життя еритроцитів становить 90–120 днів. Близько 90 % постарілих еритроцитів руйнується у макрофагах селезінки з утворенням жовчних пігментів; 10 % еритроцитів руйнується у капілярах судинного русла з виділенням вільного гемоглобіну, який в нормі становить 10–40 мг/л. Вільний гемоглобін зв'язується з білком плазми *гаптоглобіном*. Останній може зв'язати не більше 1 г/л вільного гемоглобіну. Пов'язаний з гаптоглобіном вільний гемоглобін не проходить через нирковий фільтр. Процеси фізіологічного руйнування старих і утворення нових еритроцитів в організмі врівноважені. При гемолітичних анеміях процеси руйнування еритроцитів переважають над процесами їхнього утворення.

Розрізняють гемолітичні анемії з *внутрішньоклітинним* і з *внутрішньосудинним гемолізом*. Гемолітичні анемії, обумовлені *внутрішньоклітинним* гемолізом еритроцитів, частіше спадкові захворювання, що мають хронічний перебіг. Для гемолітичних анемії, обумовлених внутрішньоклітинним гемолізом, еритроцитів характерне порушення мембран еритроцитів, що приводить до підвищення їх проникності для іонів натрію і води, в результаті чого еритроцити набувають форму *сфероцитів* (див. рис. 5). Нормальні еритроцити мають форму двоякоувігнутого диску і здатність змінювати її, сплющуватися, що дозволяє їм легко проходити через синуси селезінки, в найвужчі місця кровотоку. Еритроцити у формі сфероцитів затримуються в синусах селезінки, руйнуються, фагоцитуються клітинами системи фагоцитуючих мононуклеарів. Якщо у селезінці руйнується багато еритроцитів, вона збільшується у розмірах аж до спленомегалії. Внутрішньоклітинний гемоліз ще називають *селезінковим*. Гемоліз еритроцитів супроводжується утворенням жовчних пігментів.

Клінічні ознаки гемолітичних анемії з *внутрішньоклітинним гемолізом*: анемія, жовтяниця, спленомегалія.

Лабораторні ознаки *внутрішньоклітинного гемолізу*:

- гіпербілірубінемія за рахунок вільного білірубину;
- збільшення стеркобіліногена у калі (кал набуває темно-коричневого забарвлення);
- уробілінурія (внаслідок всмоктування великих кількостей стеркобіліногену);
- зниження осмотичної резистентності еритроцитів.

Гемолітичні анемії з *внутрішньосудинним гемолізом* – хронічні захворювання. Вони розвиваються гостро, часто виникнення гемолізу пов'язане з впливом несприятливих чинників: токсинів, прийомом ліків та ін. Гемоліз відбувається у капілярах нирок, його називають *нирковим гемолізом*. При руйнуванні еритроцитів з'являється вільний гемоглобін. Якщо його вміст перевищує 1 г/л, то він не увесь зв'яжеться з гаптоглобіном. Надлишок вільного гемоглобіну буде проходити через нирковий фільтр, він з'являється у сечі, внаслідок чого вона стає темно-коричневого або чорного кольору (*гемоглобінурія*). Рівень гемоглобінурії залежить від вмісту вільного гемоглобіну та рівня гаптоглобіну в плазмі.

При проходженні через каналці нирок вільний гемоглобін частково руйнується, відкладається в епітелії каналців, з'являється у сечі у вигляді гемосидерину (*гемосидеринурія*). Якщо рівень вільного гемоглобіну плазми *значно зростає*, утворюється *метальбумін плазми*, внаслідок чого кров при гострому внутрішньосудинному гемолізі набуває *лаковий, коричневий колір*.

Лабораторні ознаки *гострого внутрішньосудинного гемолізу*:

- гіпергемоглобінемія,
- гемоглобінурія (із-за вільного гемоглобіну),
- гемосидеринурія.

Для вироблення тактики лікування потрібно правильно визначити місце гемолізу. При внутрішньоклітинному гемолізі рекомендована *спленектомія*, при внутрішньосудинному вона не показана.

Лабораторні ознаки гемолізу

1. Ретикулоцитоз, еритроцитоз.
2. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів.
3. Гіпербілірубінемія (завдяки вільному білірубіну).
4. Збільшення стеркобіліногену у калі, уробілінурія.
5. Зміна морфології еритроцитів (мікросфероцитоз, овалоцитоз та ін.).
6. Гіпергемоглобінемія, гемоглобінурія із-за вільного гемоглобіну.
7. Гемосидеринурія, поява в еритроцитах тілець Гейнца (*див. рис. 21*).
8. Виявлення нестабільних гемоглобінів.
9. Збільшення гемоглобіну A₂.
10. Позитивні проби на аутогемоліз еритроцитів.
11. Пряма проба Кумбса.
12. Дефіцит Г-6-ФДГ та інших ферментів в еритроцитах.
13. Характер антитіл.
14. Подразнення червоного відростка кісткового мозку.

Перераховані лабораторні ознаки гемолізу використовують диференційовано при діагностиці різних форм гемолітичних анемії.

Класифікація гемолітичних анемії (Ідельсон Л. І., 1979)

I. Спадкові гемолітичні анемії

1. Пов'язані з порушенням мембрани еритроцитів (спадковий сфероцитоз, стоматоцитоз та ін.).

2. Внаслідок порушення активності ферментів еритроцитів (анемії з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази, гексокінази та інших ферментів).

3. Через порушення структури або синтезу гемоглобіну:

- гемоглобінопатії, пов'язані з порушенням структури ланцюгів глобіну (S, C, D, E та ін.);
- анемії, пов'язані з порушенням синтезу ланцюгів глобіну (таласемія).

II. Набуті гемолітичні анемії

1. Гемолітичні анемії, пов'язані з впливом антитіл:

а) ізоімунні гемолітичні анемії (гемолітична хвороба новонароджених внаслідок Rh-конфлікту, групова несумісність; посттрансфузійні гемолітичні анемії);

б) аутоімунні гемолітичні анемії:

– з антитілами проти антигенів еритроцитів периферичної крові;

– з антитілами проти антигенів нормобластів кісткового мозку.

2. Гемолітичні анемії, пов'язані зі зміною структури мембрани, обумовлені соматичною мутацією: хвороба Маркіафави-Мікеле (пароксизмальна нічна гемоглобінурія).

3. Гемолітичні анемії через механічне пошкодження оболонки еритроцитів (маршова гемоглобінурія; анемії, зумовлені руйнуванням еритроцитів при зіткненні їх з протезами клапанів серця або перегородки; гемолітичний синдром при уремії та ін.).

4. Гемолітичні анемії, обумовлені хімічним пошкодженням еритроцитів (при впливі свинцю та інших важких металів, при отруєнні кислотами, органічною гемолітичною отрутою, при надмірному вживанні алкоголю).

5. Гемолітичні анемії, обумовлені нестачею вітамінів (вітаміну E та ін.).

6. Гемолітичні анемії, обумовлені руйнуванням еритроцитів паразитами (малярія).

2.9. Спадковий мікросфероцитоз

Спадковий мікросфероцитоз – гемолітична анемія, відома під назвою хвороби *Мінковського–Шоффара*.

В основі патогенезу лежить порушення структури білка оболонки еритроцитів, що призводить до підвищення її проникності для іонів натрію. Вони накопичуються у клітині, викликаючи її осмотичне набухання. Еритроцит поступово набуває форму кулі, стає сфероцитом. Середній діаметр його 4–6 мкм, тобто це мікросфероцит. Сфероцити на відміну від еритроцитів звичайної двоякоувігнутої форми втрачають здатність змінювати її, сплющуватися при потраплянні у вузькі ділянки кровотоку. Тому, потрапивши у щілину при переході з міжсинусних просторів селезінки у синуси, вони в них затримуються макрофагами селезінки. При спадковому мікросфероцитозі відбувається *внутрішньоклітинний гемоліз*.

Розвиваються характерні для нього клінічні прояви:

- Жовтяниця, анемія різного ступеня вираженості, збільшення селезінки аж до спленомегалії, схильність до утворення каменів у жовчному міхурі.
- Якщо клінічні прояви хвороби з'являються у ранньому дитинстві, у хворих відмічається характерна зовнішність, пов'язана з деформацією скелета, особливо черепа (баштовий квадратний череп, широке перенісся, високе готичне піднебіння, мікрофтальм).

- При *легкому перебігу* у хворих помірна блідість шкіри, іктеричність або субіктеричність склер і слизових оболонок твердого піднебіння.
- *Важка форма хвороби* має хронічний перебіг, загострюється періодичними гемолітичними кризами. Розвиток їх може бути спровокований інфекцією, фізичним навантаженням, вагітністю та ін.

При кризах різко знижується кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, часто бувають болі в животі, блювання, підвищення температури тіла до 38–40 °С, адинамія.

Поза кризів жовтушність шкіри зазвичай зберігається, але вона менш виражена. Хворі поза кризу часто компенсовані, жовтяниця може бути єдиним симптомом, з приводу якого хворий звертається до лікаря. «Ці хворі більш жовтяничні, ніж хворі» (Шоффар).

Розвинення анемії. Рівень зниження гемоглобіну, величина ретикулоцитозу залежать від тяжкості захворювання. Анізоцитоз еритроцитів за рахунок мікродцитозу. Пойкілоцитоз за рахунок мікросфероцитозу. Середня товщина їх збільшена, відсутнє центральне просвітлення. Кількість мікросфероцитів варіює від 5–10 % до абсолютної більшості клітин і залежить від вираженості захворювання. Поза кризи кількість ретикулоцитів зазвичай не перевищує 3–5 %, після неї збільшується до 40–50 % і більше.

У периферичну кров після гемолітичного кризу можуть увійти нормобласти. Кількість лейкоцитів поза кризи в нормі, у період гемолітичного кризу лейкоцитоз за рахунок нейтрофіліозу. Може бути зсув лейкоцитарної формули вліво. Кількість тромбоцитів у нормі.

Визначають осмотичну резистентність еритроцитів. Мінімальна резистентність еритроцитів знижена, максимальна – частіше підвищена. У хворих гіпербілірубінемія через підвищення вільного білірубіну.

При дослідженні пунктату кісткового мозку виявляється подразнення червоного відростка. Збільшується кількість клітин червоного ряду, особливо після гемолітичних кризів.

При виражених формах захворювання показана спленектомія, тому що селезінка є переважним місцем гемолізу еритроцитів (внутрішньоклітинний тип гемолізу).

Спадковий дефект еритроцитів після спленектомії зберігається, але виключається процес проходження еритроцитів через синуси селезінки, тому дещо збільшується тривалість життя еритроцитів. Підвищуються рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, нормалізується пігментний обмін. Іноді зберігається невелика жовтушність шкіри. Спостерігається гематологічна ремісія.

Спадковий овалцитоз (варіант гемолітичної анемії) трапляється рідше спадкового мікросфероцитозу (див. рис. 7). Рідкісна форма хвороби, успадковується за аутосомно-домінантним типом. Виникає, як правило, через

молекулярний дефект білків мембрани. Залежно від гетеро- або гомозиготної передачі можливі різні клінічні та гематологічні прояви хвороби. Патогенез захворювання аналогічний спадковому мікросфероцитозу.

Овалоцитоз у більшості випадків являє собою безсимптомне носійство без клінічних проявів. При гомозиготній формі клінічні ознаки овалоцитарної анемії практично не відрізняються від мікросфероцитарної гемолітичної анемії.

2.10. Стоматоцитарна гемолітична анемія (стоматоцитоз)

Рідкісна форма захворювання, успадковується за аутосомно-домінантним типом. Патогенез аналогічний спадковій мікросфероцитарній гемолітичній анемії. Клінічна картина може бути з різними проявами від повної компенсації у носіїв патологічного гена до важкої гемолітичної анемії, що нагадує мікросфероцитоз. Внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів супроводжується збільшенням селезінки, жовтяницею, має місце схильність до утворення каменів і змін скелету.

Периферична кров. Морфологічна особливість захворювання – стоматоцитоз, який характеризується наявністю в центрі клітини нефарбованої ділянки у вигляді витягнутої світлої смуги, що нагадує форму рота (*Stoma* – рот) або має округлу форму (*див. рис.*). Обсяг еритроцитів і концентрація гемоглобіну не відрізняються від норми, резистентність еритроцитів може бути знижена. У період важких гемолітичних кризів знижується концентрація гемоглобіну та кількість еритроцитів, підвищується кількість ретикулоцитів і вміст некон'югованого білірубину в сироватці крові.

Розділ 3. ГЕМОБЛАСТОЗИ

Пухлини системи крові, що виникають з кровотворних клітин, морфологічним субстратом яких є трансформовані, малігнізовані клітини крові, являють собою велику і гетерогенну групу злоякісних пухлин, яка включає в себе генералізовані пухлини, що первинно вражають кістковий мозок – *лейкози* і виникають локально поза кістковим мозком – *лімфоми* і *гематосаркоми*. У більшості випадків конкретну причину розвитку гемобластозу встановити не вдається.

Фактори, що сприяють виникненню пухлини, мають хімічне екзо- та ендогенне походження. До *фізичних відносяться*: іонізуюча радіація, рентгеновське опромінення, вібрація та ін. До *факторів іншого походження*: віруси (лейкозогенні, Епштейна-Барра та ін.), імунодефіцитні стани, спадкова схильність. *Однчасний вплив зазначених чинників може сприяти виникненню гемобластозів*.

Лейкозний процес починається зі зміни в одній з ранніх клітин-попередниць гемопоезу (стовбурова клітина або близькі до неї поліпотентні клітини) і носить *клоновий характер*. Виникнення пухлинного клону пов'язане з ураженням спадкових структур клітини, мутаціями і являє собою багатостадійний процес, в якому беруть участь щонайменше 5–7 генів. Найбільш значимі з них – *протоонкогени та гени-супресори (антионкогени)*. Протоонкогени беруть участь у фізіологічних процесах проліферації та диференціювання клітин різних тканин і в нормі репресовані або знаходяться під жорстким пригнічуючим контролем. Протягом більшості гемобластозів простежуються *моно- і поліклонова стадії пухлинного процесу*.

3.1. Класифікація гемобластозів

На сьогодні відомі кілька класифікацій гемобластозів. Найбільш широко використовується традиційний *розподіл лейкозів на гострі та хронічні*. Він заснований на обліку здатності лейкомічних клітин до диференціації та дозрівання, тобто морфологічних ознак клітин.

Хронічні лейкози – захворювання, при яких *пухлинні клітини зберігають здатність до диференціації і дозрівання*. Прийнято поділяти хронічні лейкози на дві групи: пухлини, що складаються з клітин кістково-мозкового походження (**хронічні мієлопроліферативні захворювання**) і з клітин лімфоїдної системи (**хронічні лімфопроліферативні захворювання**).

Досі зберігається поділ гемобластозів на **лейкози (лейкемії) та лімфоми**. Відповідно до цієї класифікації, *лейкоз* – це своєрідна *генералізована пухлина системи крові, при якій первинно і обов'язково уражається кістковий мозок і у більшості випадків пухлинні клітини виявляються у периферичній крові (лейкемія)*.

При *лімфомах* спостерігається *позакістково-мозкове зростання пухлинних клітин (у лімфатичних вузлах, селезінці)*, кістковий мозок може бути не уражений протягом життя хворого, і пухлинні клітини не виявляються

у крові. Лейкози і лімфоми – родинні захворювання, об'єднані єдиними клітинами-попередницями, і тому одне захворювання може ускладнювати перебіг іншого. До хронічного лімфолейкозу може приєднатися лімфосаркома.

При прогресуванні лімфоми спостерігається *лейкемізація – заселення кісткового мозку пухлинними клітинами і поява їх у крові*. Біологічна єдність лейкозів і лімфом дозволяє розглядати дані захворювання як різні стадії одного й того ж процесу. Ця точка зору покладена в основу класифікації пухлин лімфоїдної тканини (ВООЗ, 2000).

Цитохімія гемопоетичних клітин

Сучасні цитохімічні методи дослідження, застосовувані у гематології в комплексі з морфологічною оцінкою *клітинних елементів крові, кісткового мозку, лімфатичних вузлів*, дозволяють визначити спрямованість диференціювання кровотворних клітин. Основою їх ідентифікації служать особливості метаболізму, специфічні для кожного типу клітин.

Цитохімічні методи дослідження мають ряд переваг: вони прості у виконанні, легко відтворювані, не вимагають складної, дорогої апаратури, інформативні.

Цитохімічними маркерами мієлоїдного диференціювання є *мієлопероксидаза (МПО), ліпіди, хлорацетестераза*.

3.2. Гострі лейкози (ГЛ)

Злоякісні пухлини системи крові, що розвиваються з малігнізованих стовбурових клітин гемопоезу або близьких до них клітин-попередниць. Клітини пухлинного клону втрачають здатність диференціюватися до зрілих форм, набувають здатність до необмеженої кількості поділів. *Морфологічним субстратом ГЛ є бластні клітини*, диференціювання яких блокуване на стадії мієлобластів, лімфобластів, монобластів та ін. Під час цитогенетичного дослідження лейкозних клітин при ГЛ виявляються специфічні для різних варіантів хромосомні порушення: транслокації (обмін ділянками хромосом різних пар), зміни кількості хромосом та ін. Цитогенетичний аналіз у сучасній гематологічній практиці став необхідний для діагностики ряду варіантів гострих лейкозів.

Особливості патогенезу гострого лейкозу

Виражена інфільтрація лейкозними клітинами органів кровотворення та інших органів і тканин виявляється вже у період діагностики та пригнічення нормальних відростків кровотворення. Повсюдне «заселення» лейкозними клітинами організму хворого пояснюють здатністю клітин пухлини багаторазово ділитися і подовженням терміну їх життя, тому що в них порушений процес фізіологічної загибелі (апоптозу).

ГЛ складають приблизно 1/3 лейкозів у дорослих і близько 90 % – у дітей.

Клінічна картина

- Прояви ГЛ у кожного хворого різні і визначаються трьома групами факторів:
- ступенем пригнічення нормальних відростків кровотворення;
 - локалізацією лейкозних інфільтратів;
 - виразністю інтоксикацій.

У більшості хворих є клінічні прояви *анемічного синдрому*: блідість, слабкість, запаморочення, тахікардія. Зниження кількості гранулоцитів призводить до частих інфекцій, іноді до картини агранулоцитозу. Кровоточивість – результат тромбоцитопенії. Переважна локалізація лейкозних вогнищ у кожного хворого непередбачувана, тому ГЛ може спочатку ховатися під маскою будь-якого захворювання: пневмонії, гепатиту, пухлини мозку та ін. Проявами інтоксикації є сильна слабкість, пітливість, безпричинні підйоми температури. Різною мірою проявлені синдроми у кожного конкретного хворого роблять клініку ГЛ неспецифічною. Ґрунтуючись тільки на клінічних проявах, поставити діагноз ГЛ неможливо. Такий діагноз встановлює тільки лабораторне дослідження крові і кісткового мозку пацієнта. Клінічні прояви гострих мієлоїдних лейкозів представлені у *табл. 7*.

Таблиця 7

Клінічні прояви гострих мієлоїдних лейкозів

| | |
|--------------------------------------|--|
| Анемія | Задишка, слабкість, блідість шкірних покривів і слизових оболонок |
| Лейкопенія з абсолютною нейтропенією | Виразки в порожнині рота, болі в горлі, підвищення температури, інфекції дихальних, сечовивідних шляхів, м'яких тканин |
| Тромбоцитопенія | Шкірні геморагії (петехії, пурпура), кровоточивість ясен, менорагії, гематурія, носові кровотечі |
| Інфільтрація інших органів | Гіпертрофія ясен, ураження шкірних покривів (хлорома), збільшення лімфатичних вузлів, печінки, селезінки |

Картина крові

У більшості хворих *виявляється анемія* різного ступеня вираженості нормоцитарного або макроцитарного характеру. У 50–60 % хворих спостерігається *лейкоцитоз* від помірного до надзвичайно високого ($500,0\text{--}1000,0 \times 10^9/\text{л}$). У лейкоцитарній формулі – бластні клітини, що трапляються паралельно зі зрілими лейкоцитами, відсутні перехідні форми гранулоцитів (мієлоцитів, юних). Таке явище, здавна описане при ГЛ, називають *лейкемічним провалом, лейкемічним зянням*. Однак при гострому мієлобластному лейкозі ця ознака може бути відсутньою (*рис. 44–47*).

Пухлинні бластні клітини при ГЛ у частини хворих суттєво не відрізняються за морфологією від бластних клітин органів кровотворення здорової людини. Однак в ряді випадків *вони характеризуються вираженням поліморфізмом і атипією*:

- спотворена форма ядер;
- відсутність ядерців або, навпаки, велика їх кількість;
- рясна зернистість у цитоплазмі – дегенеративні зміни клітин.

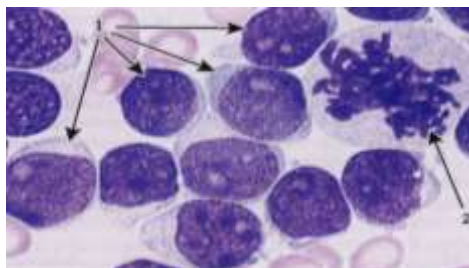


Рис. 44. Периферична кров.
Гострий мієлобластний лейкоз
із мінімальним мієлоїдним
диференціюванням (M0):
1 – бласти, 2 – мітоз,
× 100

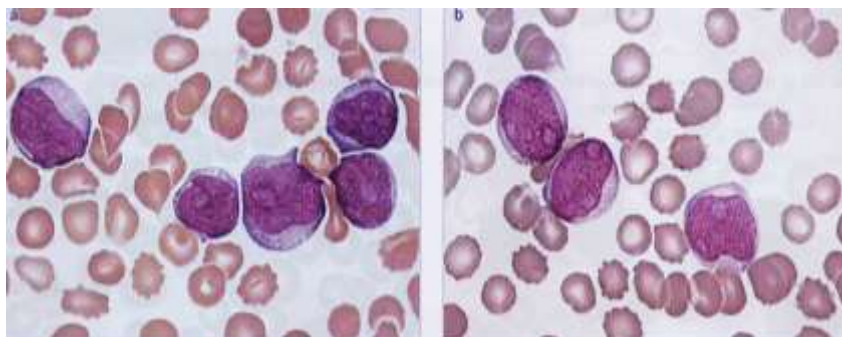


Рис. 45. M0-варіант, × 1000

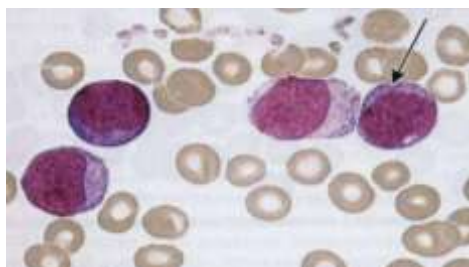


Рис. 46. Периферична кров.
Гострий мієлобластний лейкоз
без дозрівання (M1-варіант)
(стрілкою вказана паличка
Ауера),
× 1000

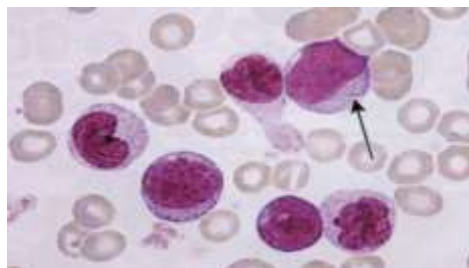


Рис. 47. Периферична кров.
Гострий мієлобластний лейкоз
з дозріванням (M2-варіант),
(стрілкою вказана паличка
Ауера у бласті),
× 1000

Слід пам'ятати, що при ГЛ ми маємо справу з клітинами злоякісної пухлини і тільки умовно називаємо їх бластами.

У 40–50 % хворих з ГЛ кількість лейкоцитів знижена або знаходиться у межах норми. Це так званий алейкемічний період ГЛ, коли пухлинні клітини ще не виходять у великій кількості за межі кісткового мозку. У крові бласти відсутні або трапляються поодинокі. ШОЕ збільшена відповідно випадку. Тромбоцитопенія – від помірної до глибокої. У більшості хворих ГЛ анемія носить *гіпо-* або *арегенераторний* характер, який проявляється низькою кількістю ретикулоцитів.

Для встановлення діагнозу необхідна кістково-мозкова пункція. У переважній частині хворих ГЛ у пунктаті виявляють десятки відсотків гостро лейкозних бластних клітин – *тотальну бластну гіперплазію, 30 % і більше бластних клітин у мієлограмі – основний критерій діагностики гострого лейкозу*. Згідно з вимогами ВООЗ, ця межа становить 20 % бластів. При найменшому сумніві у діагнозі необхідні повторні пункції і (або) трепанобіопсія. Для отримання кісткового мозку можна пунктувати грудину, кльову кістку, а у грудних дітей велику гомілку або п'яткову кістку.

Перший етап діагностики гострого лейкозу – виявлення у периферичній крові і (або) у кістковому мозку хворого гостролейкозних бластних клітин – доступний будь-якій клініко-діагностичній лабораторії.

Другий етап – встановлення форми ГЛ – проводиться у спеціалізованих лабораторіях при гематологічних відділеннях.

Диференційна діагностика ГЛ проводиться у випадку наступних захворювань:

- агранулоцитоз;
- апластична анемія;
- інфекційний мононуклеоз;
- мієлодиспластичний синдром;
- гемоцитопенія при різних захворюваннях.

Класифікація ГЛ ґрунтується на *морфологічних, цитохімічних і імунофенотипових характеристиках пухлинних клітин*. Останніми роками загально визнаною є *ФАБ (Франко-Америко-Британська) класифікація ГЛ*, згідно з якою гострі лейкози ділять на нелімфобластні (рис. 44–51; табл. 8) та лімфобластні (рис. 52).

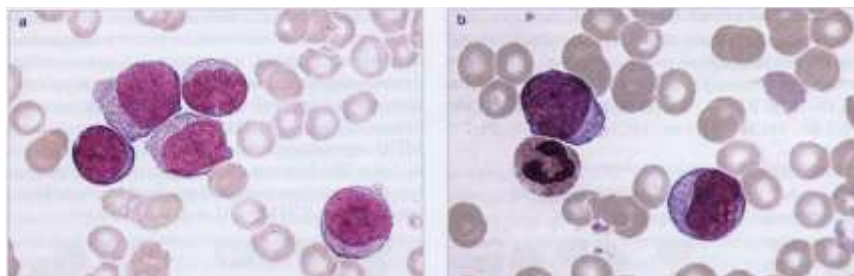


Рис. 48. Периферична кров.
Гострий мієлобластний лейкоз без дозрівання (M1-варіант), × 1000

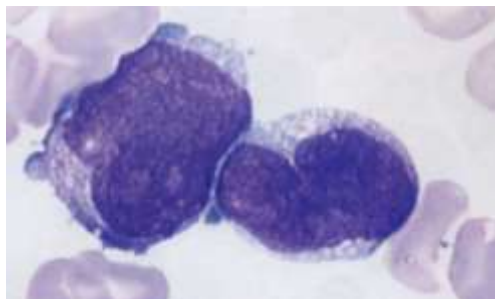


Рис. 49. Периферична кров.
Гострий лейкоз промієлоцитарний
М3 (гіпогранулярний варіант),
× 1000

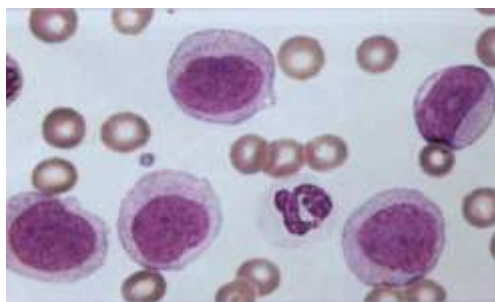


Рис. 50. Периферична кров.
Гострий мієломонобластний (М4)
лейкоз,
× 1000

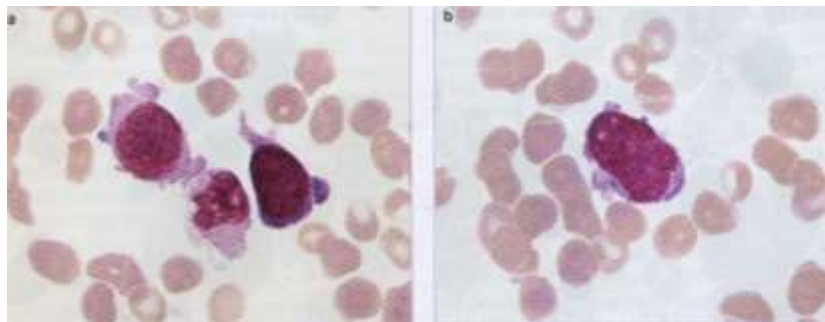


Рис. 51. Кістковий мозок. Гострий мегакаріобластний лейкоз, × 1000

Варіанти гострих нелімфобластних лейкозів (табл. 8)

M1 – гостра мієлобластна лейкемія без дозрівання (рис. 46, 48);

M2 – гостра мієлобластна лейкемія з дозріванням (рис. 47);

M3 – гостра промієлоцитарна лейкемія (рис. 49);

M4 – гостра мієломонобластна лейкемія (рис. 50);

M5 – гостра монобластна лейкемія;

M6 – гостра еритролейкемія;

M7 – гостра мегакаріобластна лейкемія (рис. 51);

M0 – гостра мієлоїдна лейкемія з мінімальним диференціюванням (рис. 44, 45).

**Франко-Американо-Британська класифікація
гострих мієлоїдних лейкозів**

| Варіант лейкозу | Морфологічна характеристика бластів | | | Цитохімічна характеристика бластів | | |
|-----------------|--|--|--|------------------------------------|---|----------------------------|
| | Форма ядра | Азурофільна зернистість у цитоплазмі | Особливості мієлограми | МПО і/або ліпіди | PAS-реакція | Неспец. естераза з под. aF |
| M ₀ | Округла | Немає | Бласти ≥ 20 % НЕК | -/+ (< 3 % бл.) | У дифузній формі | Не подавляється |
| M ₁ | Округла | < 10 % бластів | Бласти ≥ 90 % НЕК, дозрілі гранулоцит і моноцити ≤ 10 % | + (> 3 % бл.) | У дифузній формі | Не подавляється |
| M ₂ | Округла | > 10 % бластів, можуть бути палички Ауера | Бласти 20–89 %, дозрілі гранулоцити > 10%, моноцитодіні клітки < 20 % | ++ | У дифузній формі | Не подавляється |
| M ₃ | Виражений поліморфізм (скручена, бобоподібна) | Гіпергранулярність, можуть бути палички Ауера | Переважають атипіві промієлоцити | +++ | У дифузній формі | Не подавляється |
| M _{3v} | Виражений поліморфізм (скручена, бобоподібна та ін.) | Мізерна кількість гранул (гіпогранулярний варіант) | Переважають атипіві промієлоцити | +++ | У дифузній формі | Не подавляється |
| M ₄ | Округла і моноцитодіна | Може бути пілоподібна азурофільна зернистість | Бласти ≥ 20 % НЕК, гранул. компонент ≥ 20% НЕК, моноцитарний компонент ≥ 20% НЕК, в п/кр моноцити > 5 × 10 ⁹ /л | + | У дифузній або дифузно-гранулярній формі | Частково подавляється |
| M _{5a} | Округла та бобоподібна | Відсутня | Бласти ≥ 20 % НЕК, моноцит. компонент ≥ 80 % НЕК, монобласти > 80 % моноцит. компонента | +/- | У дифузній або дифузно-гранулярній формі | Подавляється |
| M _{5b} | Моноцитодіна | Може бути пілоподібна азурофільна зернистість | Бласти ≥ 20 % НЕК, моноцит. компонент ≥ 80 % НЕК, монобласти < 80 % моноцит. компонента | +/- | У дифузній або дифузно-гранулярній формі | Подавляється |
| M ₆ | Округла | Може бути | Бласти ≥ 20 % НЕК, еритрокаріюцити ≥ 50% дизеритропоез | +/- | Бласти – дифузна, нормобласти – гранулярна | Не подавляється |
| M ₇ | Округла | Різка базофілія цитоплазми | Бласти ≥ 20 % НЕК | - | У дифузній формі або у вигляді зливних блоків | Не подавляється |

Примітка: НЕК – неєритроїдний компонент кісткового мозку; МПО – мієлопероксидаза

У групі гострих лімфобластних лейкозів (рис. 52) виділяють три морфологічних варіанти: Л1, Л2, Л3. Однак більш сучасною та перспективною є діагностика імунофенотипових варіантів гострих лімфобластних лейкозів: В-ГЛЛ і Т-ГЛЛ, серед яких виділяють групи залежно від ступеня диференціювання лейкозних клітин.

Діагностика варіанту ГЛ необхідна для вибору диференційованого лікування та прогнозування перебігу захворювання.

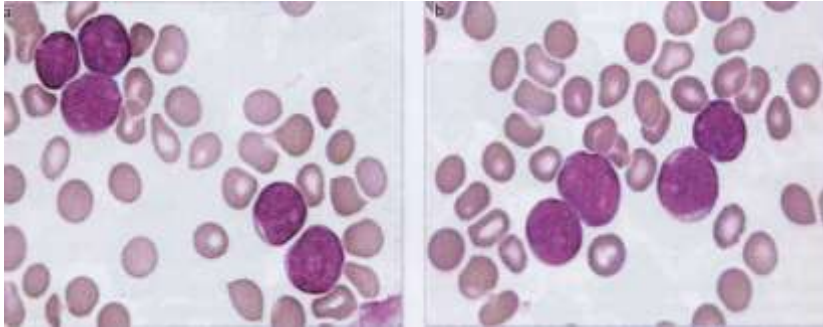


Рис. 52. Периферична кров. Гострий лімфобластний лейкоз, $\times 1000$

Хронічні лейкози мієлоїдного походження включають:

- хронічний мієлолейкоз;
- справжню поліцитемію (еритремію);
- ідіопатичний мієлофіброз;
- сублейкемічний мієлоз;
- есенційну тромбоцитопенію;
- хронічний мегакаріоцитарний лейкоз;
- хронічний моноцитарний лейкоз.

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – пухлина системи крові, що виникає з мутованої стовбурової клітини або близької до неї клітини-попередниці. Клітини виниклого пухлинного клону зберігають здатність диференціюватися і дозрівати до зрілих форм. Основний морфологічний субстрат лейкозу – дозріваючі і зрілі гранулоцити. За морфологічними характеристиками лейкоцитарні гранулоцити спочатку істотно не відрізняються від нормальних, але принципово відрізняються у функціональному відношенні. У більшості дорослих хворих виявляють специфічні цитогенетичні порушення: наявність так званої *Філадельфійської хромосоми* (*Ph`-хромосоми*), яка утворюється в результаті транслокації – обміну ділянками 9-ої та 22-ої хромосом, що призводить до формування гібридного гена BCR/ABL, що відіграє, на думку багатьох авторів, роль онкогену в патогенезі ХМЛ. Хворіють ХМЛ люди різного віку, частіше від 30 до 60 років.

Клінічна картина включає три стадії: хронічну, стадію проліферації (прогресуючу), термінальну (бластний криз). Істинний початок пухлинного процесу, поява атипового клону клітин проходить непомітно. Потрапляє ж кожен конкретний хворий в поле зору лікаря вже на тому чи іншому етапі розпаду лейкозу – в розгорнутій, хронічній стадії захворювання, коли майже вся система крові захоплена одним патологічним клоном клітин.

На етапі діагностики ХМЛ хворі можуть пред'являти скарги на слабкість, стомлюваність, відчуття, пов'язані зі збільшенням селезінки. У частини хворих самопочуття задовільне, і діагноз ставлять після дослідження крові під час профогляду, підготовки до планової операції і т. п. Діагноз ХМЛ встановлюють за даними аналізу крові (рис. 53). Концентрація гемоглобіну та кількості еритроцитів, як правило, у межах норми, однак у частини хворих вже можуть бути ознаки незначної анемії. Найбільш характерним для ХМЛ є лейкоцитоз $20,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$ і більше, головним чином обумовлений підвищенням кількості нейтрофілів різного ступеня зрілості. Спостерігається зсув вліво до одиничних промієлоцитів, у деяких хворих до бластних клітин. Бласти складають 1–3 %, але не більше 10 %. Кількість мієлоцитів і метамієлоцитів (юних), як правило, значна – 5 % та більше.

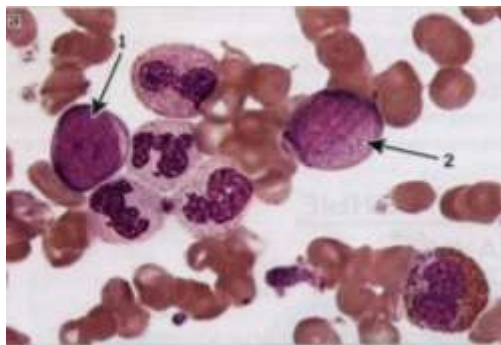


Рис. 53. Периферична кров. Хронічна стадія ХМЛ: 1 – бласт; 2 – мієлоцит

Характерна гематологічна ознака ХМЛ – збільшення кількості еозинофілів і базофілів (*еозино-базофільна асоціація*). У деяких випадках збільшується тільки кількість еозинофілів або базофілів. Велика кількість базофілів – погана прогностична ознака.

Морфологія гранулоцитів на етапі діагностики ХМЛ істотно не змінена. Найчастіше порушення – зменшення кількості та розміру гранул у цитоплазмі нейтрофілів (гіпо- та агрануляція нейтрофілів). При підрахунку лейкоцитарної формули цю особливість нейтрофілів слід враховувати, тому що мієлоцити, метамієлоцити можна прийняти за лімфоцити або моноцити, тим більше, що цитоплазма нейтрофілів може відставати за ступенем зрілості від ядра (дисоціація у дозріванні ядра та цитоплазми) і фарбуватися у бузковий або блакитно-бузковий колір.

ШОЕ – частіше в межах норми або відповідає клінічному стану хворого (інфекція, анемія та ін.).

Кількість тромбоцитів відповідає нормі, у деяких хворих може спостерігатися тромбоцитоз або тромбоцитопенія. Відхилення від норми кількості тромбоцитів несприятливе у прогностичному відношенні.

У кістковомозковому пунктаті виявляють збільшення кількості гранулоцитів, лейкоеритроїдне співвідношення досягає 20:1, 50:1.

У 30 % спостережень ХМЛ у кістковому мозку можуть бути виявлені *псевдо-Гоше-подібні клітини* та голубі гістіоцити, що розглядається як відповідь на підвищений клітинний розпад (рис. 54).

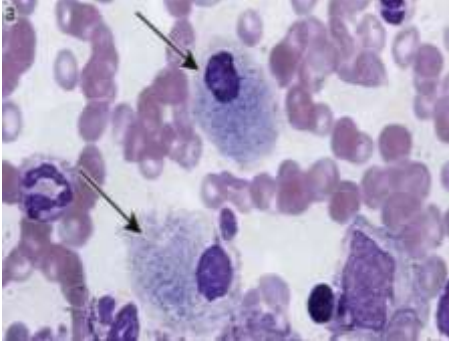


Рис. 54. Кістковий мозок.
Хронічний мієлолейкоз.
Псевдо-Гоше-подібні клітини,
× 1000

Дозрівання гранулоцитів не порушено, тобто кількість мієлобластів і промієлоцитів невелика, індекс дозрівання в межах норми. Еритроїдний відросток спочатку звужений тільки відносно, анемії частіше немає. У міру прогресування лейкозу йде справжнє витіснення еритроїдних клітин, розвивається анемія. При гістологічному дослідженні кісткового мозку (трепанобіопсія) відзначається майже повне витіснення жиру гранулоцитарними клітинами, стоншення кісткових балок. При високому тромбоцитозі багато мегакаріоцитів.

Критерії діагностики ХМЛ:

- 1) клінічна картина: відносно гарне самопочуття, помірне збільшення селезінки, у деяких випадках і печінки;
- 2) лейкоцитоз із тенденцією до зростання через гранулоцити;
- 3) зсув нейтрофілів вліво до промієлоцитів або бластів;
- 4) відсутність грубих дегенеративних змін нейтрофілів (токсогенної зернистості та ін.);
- 5) підвищена кількість еозинофілів та базофілів;
- 6) у кістковому мозку виявляється гіперплазія гранулоцитарного відростка;
- 7) виявлення Ph⁻-хромосоми та онкогена BCR/ABL.

У сироватці крові хворих на ХМЛ виявляють підвищений рівень вітаміну В₁₂, гістаміну, сечової кислоти (часто пропорційно до ступеня інтоксикації).

Поступово процес прогресує. Це виявляється у збільшенні селезінки, печінки, поступовому наростанні лейкоцитів, зниженні показників червоної крові. Може суттєво змінитись морфологія лейкоцитарних клітин, з'являються різноманітні дегенеративні зміни: анізоцитоз гранулоцитів, асинхронність

у дозріванні ядра та цитоплазми, пельгеризація ядер, вакуолізація ядер та цитоплазми, поліморфізм ядер, токсогенна зернистість або відсутність гранул.

Відносно доброякісна моноклонова пухлина перетворюється на злякисну поліклонову. Нові клони злякисних клітин, що з'являються, вже не можуть диференціюватися і дозрівати до зрілих гранулоцитів. У крові, кістковому мозку виявляється велика кількість бластних клітин. Таке явище називається бластним кризом (*рис. 55*). Лейкоз входить у термінальну стадію.

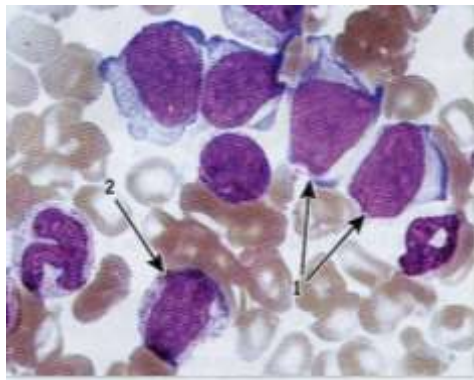


Рис. 55. Периферична кров.
Бластний криз ХМЛ:
1 – бласти;
2 – міелоцит

Клінічно це проявляється різким погіршенням стану хворого, швидким зростанням селезінки та її інфарктами, сильними болями в кістках, появою вогнищ саркомного росту, приєднанням тяжких інфекцій тощо.

При дослідженні крові виявляють анемію нормо- або гіперхромного характеру. Кількість лейкоцитів розрізняють від помірного до надзвичайно високого ($700,0 \times 10^9$, $1000,0 \times 10^9/\text{л}$). У лейкоцитарній формулі 20–99 % бластів, частіше десятки відсотків. Морфологія бластів у термінальній стадії змінюється порівняно з тією, що була у розгорнутій стадії: бласти характеризуються вираженим поліморфізмом, атипією. У мазках крові у значній кількості можуть траплятися еритрокаріоцити (нормобласти та мегалобласти) різного ступеня зрілості, фрагменти ядер мегакаріоцитів при високому тромбоцитозі.

Картина крові нагадує картину кісткового мозку. Кількість тромбоцитів частіше знижена, проте трапляються випадки, що супроводжуються гіпертромбоцитозом у термінальній стадії. У термінальній стадії відбувається наростання кількості бластів також у кістковому мозку. Лейкозні клітини можуть виходити в кров і з позакістковомозкових пухлинних вогнищ, тому паралелізму між кількістю бластів у крові та кістковому мозку може не бути.

Тривалість життя хворих становить 4,5–5 років. Диференційна діагностика ХМЛ проводиться з лейкемоїдними реакціями нейтрофілів, сублейкемічним мієлозом.

Справжня поліцитемія (еритремія)

Еритремія (справжня поліцитемія, хвороба Вакеза-Ослера) – хронічний лейкоз із ураженням на рівні клітини-попередниці мієлопоезу. Клітини пухлинного клону зберігають здатність диференціюватися по чотирьох відростках мієлопоезу. Найбільше виражена проліферація клітин еритроїдного відростка, у результаті різко збільшується маса циркулюючих еритроцитів. У селезінці, а трохи пізніше і в печінці розвивається мієлоїдна метаплазія – осередки проліферації кістковомозкових клітин.

Хворіють на еритремію, як правило, особи старше 55 років.

Клінічна картина. Клінічна симптоматика розвивається поступово, залежно від стадії, тривалості перебігу та супутніх ускладнень. Відповідно до класифікації ВООЗ, виділяють дві стадії захворювання: проліферативна (поліцитемічна), що характеризується наростанням маси еритроцитів, та постполіцитемічна, при якій розвивається цитопенія, у тому числі анемія, що асоціюється з неефективним гемопоезом, фіброз у кістковому мозку, вогнища екстрамедулярного кровотворення, гепатоспленомегалія. Захворювання починається поступово. Хворі скаржаться на тяжкість у голові, головний біль, пекучий біль у кінчиках пальців, стоп, свербіж шкіри після миття, ванн. Через збільшення маси циркулюючих еритроцитів розвивається синдром повнокров'я (плетора, плеторичний синдром): почервоніння шкірних покривів, склер, тяжкість у голові, підвищення артеріального тиску.

Перебіг еритремії нерідко супроводжують судинні ускладнення – кровоточивість із паралельними тромбозами. У хворих також часто розвивається порушення обміну сечової кислоти, що виділяється при розпаді великої кількості клітин, що містять ядро. З'являються симптоми жовчо- або сечокам'яної хвороби, подагри.

Картина крові. Концентрація гемоглобіну підвищується до 200 г/л та більше, еритроцитів – до $10,0\text{--}12,0 \times 10^{12}/\text{л}$. Колірний показник залишається в межах норми. На початку спостерігаються нормальні показники лейкоцитів, потім розвивається помірний лейкоцитоз $10,0\text{--}20,0 \times 10^9/\text{л}$. У лейкоцитарній формулі – нейтрофільоз, зсув ліворуч до метамієлоцитів або навіть до мієлоцитів. Збільшення кількості базофілів. Можуть траплятися нормобласти. ШОЕ уповільнена (0–2 мм/год). Спостерігається помірний тромбоцитоз. Таким чином, характерною ознакою еритремії є панцитоз – збільшення в крові всіх її елементів: еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. На пізніх стадіях розвитку захворювання знижується продукція еритроцитів, наростає спленомегалія. Кістковий мозок має низьку клітинність, виражений фіброз, відзначають скупчення мегакаріоцитів. Кількість клітин гранулоцитарного та еритроцитарного ряду знижується, може траплятися остеосклероз. У периферичній крові простежується тенденція до зменшення кількості еритроцитів та гемолабіну до нормальних показників, розвитку нормо- або гіперхромної анемії з вираженим анізоцитозом.

Стернальна пункція зазвичай мало інформативна – мієлограма може не відрізнятися від нормальної. Для остаточного встановлення діагнозу необхідне гістологічне дослідження кісткового мозку – трепанобіопсія. Важлива діагностична ознака – нормальне насичення артеріальної крові киснем (понад 92 %).

Еритремія може завершитися розвитком бластного кризу. Діагноз еритремії встановлюється за наявності $A_1 + A_2$ або будь-якого критерію категорії А або $A_1 + A_2$ і будь-яких двох критеріїв категорії В (табл. 9).

Тривалість життя хворих – 7–20 років. Диференційна діагностика еритремії проводиться із симптоматичними еритроцитозами.

Таблиця 9

Діагностичні критерії еритремії (ВООЗ, 2000)

| | |
|----------------|---|
| A ₁ | Збільшення маси циркулюючих еритроцитів > 25 % від норми або Hb > 185 г/л для чоловіків і 165 г/л для жінок |
| A ₂ | Відсутні причини для вторинного еритроцитозу |
| A ₃ | Спленомегалія |
| A ₄ | Клональні генетичні аномалії |
| A ₅ | Ендогенне формування еритроїдних колоній in vitro |
| B ₁ | Тромбоцитоз > 400 × 10 ⁹ /л |
| B ₂ | Лейкоцитоз > 12 × 10 ⁹ /л |
| B ₃ | В кістковому мозку панмієлоз з проліферацією клітин грануло- та мегакаріоцитопоезу |
| B ₄ | Низький рівень еритропоєтину у сироватці крові |

Лімфопроліферативні захворювання

До цієї групи лейкозів відносять пухлини лімфоїдної системи, клітини яких здатні диференціюватися до морфологічно зрілих елементів:

- хронічні лімфолейкози;
- паранпротейнічні гемобластози;
- лімфоцитоми (позакістково-мозкові ізольовані пухлини).

3.3. Хронічні лімфолейкози

Хронічні лімфолейкози (ХЛЛ) – це пухлини лімфоїдної системи, морфологічним субстратом яких є морфологічно зрілі лімфоцити.

За допомогою імунологічних методів хронічні лімфолейкози ділять на дві групи: В-клітинні та Т-клітинні. Найбільш часто (до 95 %) трапляються В-ХЛЛ. Виділяють кілька варіантів В-ХЛЛ, з яких найпоширенішою є класична прогресуюча форма ХЛЛ. Хворіють ХЛЛ особи старші за 50 років. Діти і молоді люди не страждають цією формою лейкозу.

Клінічна картина ХЛЛ. Початок хвороби нерідко визначити не вдається, оскільки хворі відносно довго не мають скарг. Характерна ознака ХЛЛ – збільшення лімфатичних вузлів, зазвичай у першу чергу на шиї, у пахвових западинах, потім процес поширюється на середостіння, черевну порожнину, пахову ділянку (зверху вниз). Лімфовузли м'які, безболісні, не спаяні один з одним. Паралельно з лімфовузлами або дещо пізніше збільшується селезінка, а в деяких випадках і печінка.

Характерною особливістю перебігу ХЛЛ є розвиток *імунodefіцитного стану* (зниження рівня імунoglobulinів, що приводить до частих інфекцій) та аутоімунних ускладнень (аутоімунної гемолітичної анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії), які можуть значно погіршити перебіг захворювання. Крім того, спостерігається схильність хворих ХЛЛ до тяжких алергічних реакцій.

Картина крові ХЛЛ (рис. 56, 57).

Концентрація гемоглобіну і кількість еритроцитів відносно довго (в кожному випадку індивідуально) в межах норми. У міру прогресування лейкозу розвивається анемія. Кількість лейкоцитів значно збільшена – $30,0\text{--}100,0 \times 10^9/\text{л}$ і більше. У лейкоцитарній формулі *абсолютний лімфоцитоз*. Кількість лімфоцитів досягає 60–99 %. Переважають морфологічно зрілі лімфоцити. Кількість пролімфоцитів зазвичай не перевищує 10 %. У мазках крові виявляють напівзруйновані ядра лімфоцитів – *тіні Гумп्रेхта*. У рідкій крові тіні Гумп्रेхта відсутні, вони утворюються при приготуванні мазка, коли руйнуються найбільш тендітні лейкозні клітини. При підрахунку лейкоцитарної формули кількість тіней Гумп्रेхта описується лише орієнтовно: кількість у полі зору або кількість на 100 лейкоцитів. Їх наявність не є важливою діагностичною ознакою, а кількість показником тяжкості процесу.

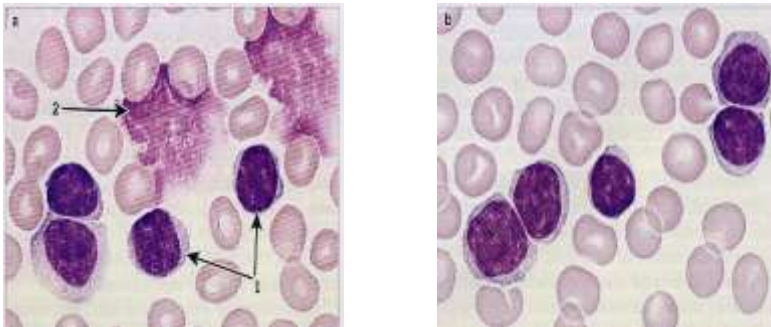


Рис. 56. Периферична кров. Хронічний лімфолейкоз: а (1), б – зрілі лімфоцити; а (2) – клітини цитолізу, $\times 1000$

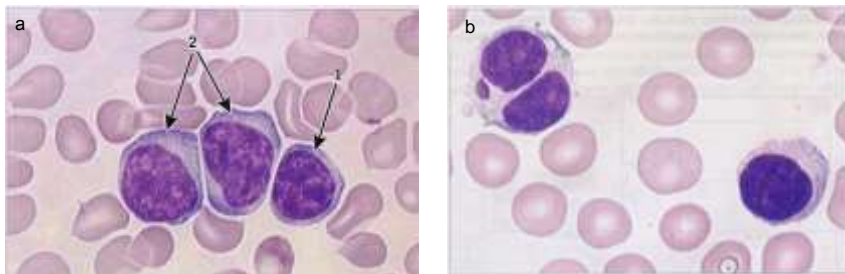


Рис. 57. Периферична кров. Хронічний лімфолейкоз: а (1) – зрілі лімфоцити; а (2) – пролімфоцит; б – двоядерний лімфоцит, $\times 1000$.

Враховувати кількість клітин лейколізу важливо при необхідності розрахунку абсолютної кількості нейтрофілів. У цьому випадку при підрахунку лейкоцитарної формули в неї включають і тині Гумпрехта, інакше абсолютне число нейтрофілів виявиться завищеним.

Помірний лімфоцитоз (до $5,0 \times 10^9/\text{л}$) без видимої причини може спостерігатися протягом декількох років до прояву клінічних ознак ХЛЛ.

Більшість лейкозних клітин кожного окремого хворого відрізняється відносною мономорфністю (однотипністю), тому що вони є представниками одного лейкозного клону. Лейкозні лімфоцити різних хворих можуть істотно відрізнятися щодо морфології («у кожного хворого – свій лейкоз»). ШОЕ – у межах норми або підвищена при інфекціях.

Тромбоцити – у межах норми, у міру прогресування захворювання розвивається тромбоцитопенія. Ретикулоцити – у межах норми, підвищення може бути ознакою розвитку аутоімунної гемолітичної анемії.

Кістковий мозок ХЛЛ. Важливо при пункції одержати не розведений кров'ю пунктат. У більшості випадків ХЛЛ у мієлограмі визначаються десятки відсотків лімфоцитів – 30 % і більше (діагностичний критерій ХЛЛ).

У пунктаті трапляються пролімфоцити та поодинокі лімфобласти, тині Гумпрехта (рис. 58).

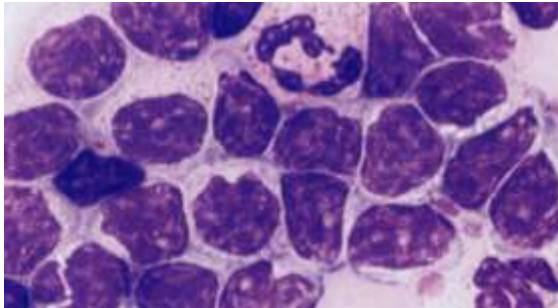


Рис. 58. Кістковий мозок.

Лімфоїдна інфільтрація при хронічному лімфолейкозі, $\times 1000$

Найважливіша діагностична ознака ХЛЛ:

- збільшення лімфатичних вузлів і/або селезінки;
- лімфоцитоз у периферичній крові, що дорівнює або перевищує $10,0 \times 10^9/\text{л}$;
- лімфоцитоз у кістковому мозку більше 30 %.

Сучасний рівень діагностики вимагає також підтвердження існування у хворого пухлинного В-клону клітин; виявлення на лімфоцитах диференційованих антигенів CD19, CD20, CD23, CD5 та ін.

У термінальній стадії ХЛЛ розвиваються важкі інфекційні ускладнення, пригнічення всіх паростків мієлопоезу (анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія), приєднання лімфосаркоми або іншої злоякісної пухлини. Тривалість життя хворих коливається від 3–5, до 20–30 років.

Диференційна діагностика ХЛЛ проводиться з лейкемоїдними реакціями лімфоїдного типу, туберкульозом, зрілоклітинними лімфомами, лімфо-гранулематозом.

Серед інших варіантів В-ХЛЛ є дві форми, для діагностики яких вирішальне значення має морфологічна характеристика лейкозних клітин: «волосатоклітинний» ХЛЛ і пролімфоцитарний ХЛЛ.

3.4. Парапротейнічні гемобластози (ППГ)

Пухлини системи В-лімфоцитів, при яких пухлинні клітини диференціюються до клітин, які *секретують імуноглобулін – плазматичних клітин або В-лімфоцитів*.

Морфологічним субстратом пухлини є плазматичні клітини (плазмоцитома) або В-лімфоцити (хвороба Вальденстрема). Оскільки ці лейкози, як і інші, виникають спочатку з однієї злоякісної клітини, вся маса пухлинних клітин є тільки фрагментами молекул. В організмі накопичується надмірна кількість непотрібного, баластного білка – *патологічного імуноглобуліну (PIg, парапротейну)*.

Продуктом секреції злоякісно трансформованих плазматичних клітин є *парапротейн – патологічні білкові молекули, схожі на Ig, але утворені тільки з їх «уламків» (легких ланцюгів)*. Тому його відносять до парапротейнічних гемобластозів. PIg представлений молекулами імуноглобуліну тільки одного класу, тобто відрізняється надмірною гомогенністю, що визначає компакту, чітку смугу (М-градієнт) парапротейну при електрофорезі білків сироватки крові.

ППГ називають моноклоновими імуноглобулінопатіями. Концентрація парапротейну пропорційна масі пухлинних клітин і багато в чому визначає клінічну картину захворювання.

ППГ включають наступні захворювання:

- множинна мієлома (плазмоцитома, мієломна хвороба, генералізована плазмоцитома, хвороба Рустицького-Калера);
- макроглобулінемія Вальденстрема;
- хвороби важких ланцюгів;
- лімфоми з парапротейнією;
- важкокласифіковані форми.

Множинна мієлома (плазмоцитома, мієломна хвороба)

Епідеміологія

1. Мієломна хвороба зустрічається рідко – 3 на 100 000 населення.
2. Мієломна хвороба становить 1 % усіх злоякісних пухлин; 10 % всіх пухлин кісткового мозку; близько 17–18 % усіх лейкозів.
3. Виявлено чіткий зв'язок захворювання з віком – *мієлома «вибирає» літніх людей*. Вперше виникає у 50–60-річному віці, частіше у чоловіків. Середній вік пацієнта – 62 роки і лише 2 % всіх випадків – у осіб молодше 40 років.
4. Серед хворих переважають чоловіки – 61 %.

5. Мієломна хвороба частіше трапляється у фермерів, столярів, шкіряників і людей, які працюють з нафтопродуктами.

Етіологія

Етіологія мієломної хвороби залишається невідомою. Виявлено ряд факторів, які сприяють її розвитку: радіація, хронічні інфекції (роль вірусу герпесу 8-го типу), аутоімунні захворювання. Є дані про спадкову схильність до розвитку мієломної хвороби (мутації генів білків *p53 i ras.*).

Найбільш часта форма ППГ. Пухлина представлена плазматичними клітинами, що зберегли здатність секретувати імуноглобулін (PIg), який накопичується у сироватці крові. У більшості випадків відбувається виділення парапротеїну із сечею (білок Бенс-Джонса). Відбувається це у тих випадках, коли пухлинні клітини секретують надлишок дрібних фрагментів молекул імуноглобуліну – легких поліпептидних ланцюгів, які вільно проходять нирковий фільтр. У ряді випадків клітини не секретують надлишок легких ланцюгів і білок Бенс-Джонса у сечі відсутній. Клас патологічного імуноглобуліну у сироватці хворого визначає імунохімічний варіант мієломної хвороби: *G-мієлома, A-мієлома, D-мієлома.*

Клінічна картина включає декілька характерних синдромів: кістково-мозковий, білкової патології, імунодефіциту.

Кістковомозковий синдром пов'язаний із розростанням у плоских кістках склепіння черепа, ребрах, груднині, хребцях, тазових кістках і рідше у довгих трубчастих кістках пухлинних плазматичних клітин, активацією остеокластів (макрофагів, які руйнують кісткову тканину). При рентгенологічному дослідженні у плоских кістках видно *вогнища остеолізу* – круглі чіткі дефекти (множинні й солітарні, сітчасті й остеопоротичні розрідження (*рис. 59*)). Хворі скаржаться на сильні болі у кістках, легко виникають переломи.

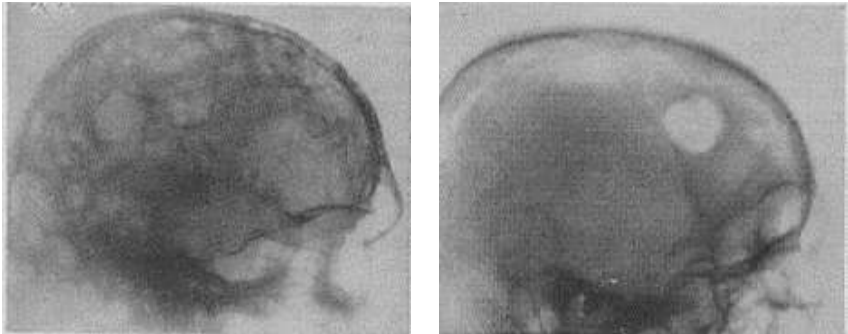


Рис. 59. Характерна картина «дірявого» черепа, в якому дефекти представлені ніби «вйденими міллю» або «вбитими пробійником»

Вогнищеві зміни множинних округлих або овальних дефектів (від 1 мм до 2–3 см в діаметрі) з чіткими правильними контурами, без ознак реактивного кісткоутворення та реакції з боку навколишньої тканини (*рис. 60*).

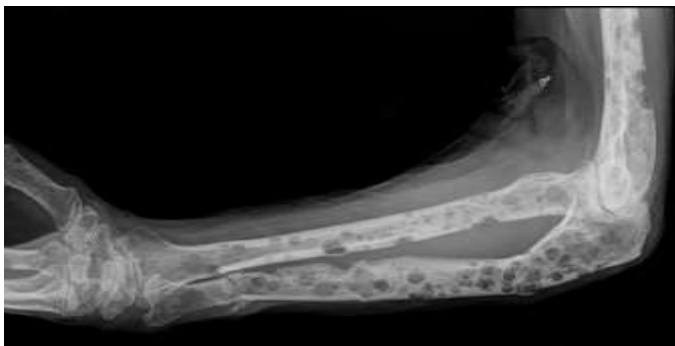


Рис. 60. Зміни множинних округлих або овальних дефектів

Солітарне ураження, наприклад хребця (*рис. 61*), характеризується зникненням губчастої структури і компресією тіла при схоронності замикальних пластин і міжхребцевих дисків.

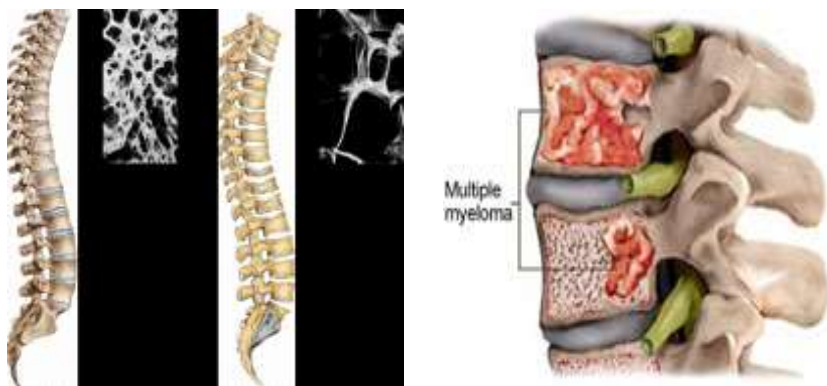


Рис. 61. Солітарне ураження хребця

Через руйнування кісткової тканини у хворих підвищується рівень кальцію в крові, що супроводжується блюванням, спрагою, поліурією, сонливістю.

Синдром білкової патології – накопичення в організмі великої кількості баластного білка, що призводить до розвитку парапротеїнемічної нефропатії, амлілодозу органів, синдрому підвищеної в'язкості крові. Найчастіший прояв плазмцитомоми – це парапротеїнемічний нефротичний синдром, обумовлений підвищеною реабсорбцією білка канальцевим епітелієм нирок і розвитком амлілодозу. Значна частина хворих гине від хронічної ниркової недостатності.

Синдром імунodefіциту. Пухлина пригнічує функцію збережених здорових імунокomпетентних клітин – розвиваються вторинний імунodefіцит і пов'язані з ним інфекційні ускладнення. Рівень нормальних імуноглобулінів різко падає.

Картина крові ППГ. Концентрація гемоглобіну та кількість еритроцитів на початку захворювання можуть бути в межах норми або спостерігається помірна анемія. Може спостерігатися агрегація еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків» (рис. 62). Зниження рівня гемоглобіну йде паралельно прогресуванню пухлини. Кількість лейкоцитів коливається від нормальних показників до помірної лейкопенії. Лейкоцитарна формула без особливостей: відносний лімфоцитоз, у деяких випадках зсув нейтрофілів вліво.



Рис. 62. Периферична кров. Мієломна хвороба.
Агрегація еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків», $\times 100$

Плазматичних клітин у крові нема, або вони трапляються у невеликій кількості. Велика кількість плазматичних клітин спостерігається у деяких хворих тільки у термінальній стадії. ШОЕ різко прискорена у більшості хворих (50–70 мм/год), однак нормальні показники ШОЕ не виключають плазмоцити. Кількість тромбоцитів може бути дещо підвищеною на ранніх стадіях мієломної хвороби, потім розвивається тромбоцитопенія.

В пункті кісткового мозку у більшості хворих десятки відсотків плазматичних клітин. Кількість плазматичних клітин більше 30 % робить діагноз генералізованої плазмоцитоми безсумнівним. У сумнівних випадках повторюють кісткомозкову пункцію або роблять трепанобіопсію. За морфологією пухлинні плазматичні клітини можуть істотно не відрізнятися від клітин здорової людини, хоча нерідко зустрічаються багатоядерні клітини. У частини хворих клітини плазмоцитоми характеризуються вираженим поліморфізмом і атипією: спотворена форма ядер, великі ядерця або велика кількість дрібних, червонуватий тон цитоплазми («полум'яніюча мієлома»), наявність гранул у цитоплазмі.

У кістковому мозку при мієломній хворобі (МХ) відзначається різного ступеня вираженості плазматична інфільтрація, що характеризується анізоцитозом як клітин, так і їх ядер, анаплазією та різним ступенем зрілості (від плазмобластів, проплазматичних до зрілих плазматичних клітин) (рис. 63).

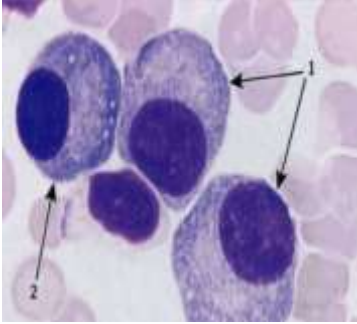


Рис. 63. Мієломна хвороба.
Плазматичні клітини.
Проплазмцит (1) і плазмцит (2),
× 100

У 10 % спостережень мієломної хвороби (МХ) субстрат пухлини представлений плазмобластами, при цьому відзначається кореляція з поганим прогнозом перебігу захворювання. При МХ у кістковому мозку трапляються багатоядерні, багаточасточкові плазматичні клітини (*рис. 64, 65*).

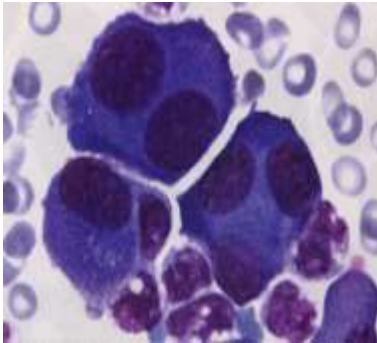


Рис. 64. Мієломна хвороба.
Двоядерні плазматичні клітини,
× 100

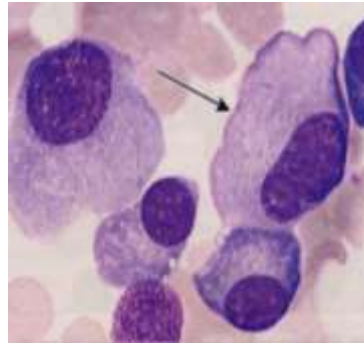


Рис. 65. Плазматична клітина
з полум'яною цитоплазмою
(вказана стрілкою), × 100

Переважання незрілих плазматичних клітин рідко спостерігається при реактивному плазмцитозі, що може служити морфологічним критерієм пухлинного процесу. Цитоплазма клітин має добре розвинену ендоплазматичну мережу, в якій можуть конденсуватися або кристалізуватися імуноглобуліни у вигляді включень: «виноградне гроно» (клітини Мотта), тільця Рассела, кристали. Рідко трапляються плазматичні клітини, полум'яніючі клітини (*рис. 66*), Гоше-подібні клітини (тезауроцити).

Ці включення не є патогномонічними тільки для МХ і можуть бути виявлені при реактивному плазмцитозі. У цитоплазмі може спостерігатися вакуолізація, явище клазматозу (відшнурування цитоплазми), фагоцитозу. Важливою ознакою мієломної хвороби є збільшення кількості загального білка сироватки крові, обумовлене підвищенням парапротеїну. При елект-

рофорезі білків сироватки крові парапротеїн виявляється у вигляді компактної смуги (М-градієнт) частіше між фракціями β- та γ-глобулінів або паралельно з ними. Імунохімічний аналіз визначає клас патологічного імуноглобуліну (PIgG або PIgA, рідше інших класів).

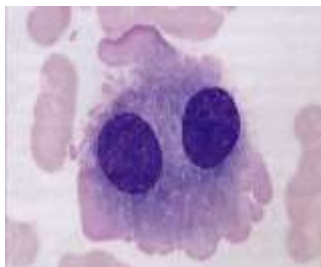


Рис. 66. Мієломна хвороба.
Двоядерна полум'яніюча
плазматична клітина,
× 100

Для діагностики й оцінки стану хворого також велике значення має дослідження сечі: виявлення білка Бенс-Джонса, парапротеїнів при електрофорезі білків сечі, визначення типу легких ланцюгів імуноглобуліну при імунохімічному дослідженні. У значної частини хворих дослідження сечі (загальний аналіз сечі, проба Зимницького) та біохімічне дослідження крові (рівень сечовини, креатиніну) визначають наявність ниркової недостатності вже у період діагностики мієломної хвороби.

Найважливіші діагностичні критерії мієломної хвороби:

- кількість плазматичних клітин у кістковому мозку більше 10–15 %;
- наявність парапротеїну (більше 35 г/л для PIgG або більше 20 г/л для PIgA);
- парапротеїн у сечі – більше 1,0 г/доб;
- вогнища остеолізу у плоских кістках.

Діагноз мієломної хвороби встановлюється при наявності одного основного й одного мінімального критерію або трьох мінімальних, включаючи (1) і (2). Діагностичні критерії мієломної хвороби (ВООЗ, 2000) представлені у *табл. 10*.

Таблиця 10

Діагностичні критерії мієломної хвороби (ВООЗ, 2000)

| Основні критерії | |
|---------------------|--|
| 1 | Плазмоцитоз – більше 30 % плазматичних клітин у кістковому мозку |
| 2 | Гістологічне підтвердження плазматичної інфільтрації |
| 3 | М – компонент: Сироватка крові: IgG > 35 г/л, IgA > 20 г/л, IgD або IgE > 5 г/л. Сеча: >1г білку Бенс-Джонса за добу. Білок Бенс-Джонса виявляють у сечі 75 % хворих |
| Мінімальні критерії | |
| 1 | Плазмоцитоз – 10–30 % плазматичних клітин у кістковому мозку |
| 2 | М-компонент у сироватці або сечі нижче вказаної концентрації |
| 3 | Вогнища остеолізу |
| 4 | Зниження рівня нормальних імуноглобулінів (< 50 % норми): IgG < 60 г/л, IgA < 10 г/л, IgM < 5 г/л |

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

- Основні функції крові:
 - Транспортна, дихальна, трофічна, екскреторна.
 - Транспортна, дихальна, трофічна, захисна, екскреторна, гомеостатична, регуляторна, терморегуляторна.
 - Транспортна, дихальна, трофічна, захисна, екскреторна, гомеостатична, терморегуляторна.
 - Транспортна, дихальна, захисна, екскреторна, гомеостатична, регуляторна, терморегуляторна.
 - Транспортна, дихальна, трофічна, захисна, екскреторно-видільна, гомеостатична, регуляторна, терморегуляторна.
- Центральні органи кровотворення – це:
 - Кістковий мозок та тимус.
 - Червоний кістковий мозок та вилочкова залоза.
 - Червоний кістковий мозок та печінку.
 - Кістковий мозок та селезінка.
 - Кістковий мозок епіфізів трубчастих кісток та тимус.
- Лімфопоез відбувається в органах лімфоїдної системи, до яких відносять:
 - Вилочкова залоза, селезінка, лімфатичні вузли.
 - Вилочкова залоза та селезінка.
 - Вилочкова залоза та лімфатичні вузли.
 - Вилочкова залоза, селезінка, лімфатичні вузли та печінка.
 - Селезінка, лімфатичні вузли та печінка.
- Червоний кістковий мозок у дорослої людини розташовується:
 - В епіфізах трубчастих кісток.
 - У діафізах трубчастих кісток.
 - У плоских губчастих кістках.
 - У плоских губчастих кістках та епіфізах трубчастих кісток.
 - У губчастих кістках та діафізах трубчастих кісток.
- Бластні клітини мають ядерно-цитоплазматичне співвідношення:
 - На користь цитоплазми.
 - На користь ядра.
 - Значення немає.
 - Різне співвідношення.
 - Правильної відповіді немає.
- Про регенераторну функцію кісткового мозку щодо еритропоезу судять за кількістю:
 - Ретикулоцитів.
 - Поліхроматофілів.
 - Шюффнерівської зернистості.
 - Телець Гейнца.
 - Телець Жоллі.
- Який гемоглобін переважає в еритроцитах здорової дорослої людини?
 - Hb A.
 - Hb A₂.
 - Hb F.
 - Hb З.
 - Hb P.

8. Еритроцитоз у крові відзначається у випадках:
 А. Зменшення обсягу плазми. D. Гіпотиреозі.
 В. Поліциємії. E. Цукрового діабету.
 С. Мієломної хвороби.
9. Що означає термін "пойкілоцитоз"?
 А. Зміна забарвлення окремих еритроцитів у мазку.
 В. Наявність еритроцитів зміненої форми.
 С. Наявність еритроцитів із зміною забарвлення усередині клітини.
 D. Наявність еритроцитів з явною відмінністю в діаметрі.
 E. Включення в еритроцитах.
10. Гем являє собою з'єднання заліза з:
 А. Протопорфірином. D. Порфірином та білком.
 В. Корпопорфірином. E. Протопорфірином та білком.
 С. Білком.
11. **Виражений анізоцитоз – це:**
 А. (один +) приблизно 25 % еритроцитів відрізняється від нормальних еритроцитів.
 В. (++) приблизно 50 % еритроцитів відрізняється від нормальних еритроцитів.
 С. (+++) приблизно 70–75 % еритроцитів відрізняється від нормальних еритроцитів.
 D. (+++++) майже всі еритроцити відрізняється від нормальних еритроцитів.
 E. (+++++) 100 % еритроцитів відрізняється від нормальних еритроцитів.
12. Макроцити виявляють у випадках:
 А. Захворювання печінки (особливо цирозу).
 В. Недостатність функції щитовидної залози.
 С. Алкоголізм.
 D. Рак, поліпоз шлунка, лейкози.
 E. Все перераховане вище правильно.
13. Еритроцити зубчастої форми – це:
 А. Лептоцити. В. Анулоцити. С. Шизоцити. D. Акантоцити. E. Ехіноцити.
14. Еритроцити, центральне просвітлення в яких має форму вузької лінійної смужки чи своєю вигнутістю нагадують форму рота – це:
 А. Овалоцити. С. Стоматоцити. E. Ехіноцити.
 В. Мішенеподібні еритроцити. D. Акантоцити.
15. **До пойкілоцитозу відносяться всі форми еритроцитів, крім:**
 А. Овалоцитів. С. Стоматоцитів. E. Ехіноцитів.
 В. Мішенеподібних еритроцитів. D. Акантоцитів.
16. Тільки Жоллі з'являються в еритроцитах у таких випадках:
 А. Після спленектомії. D. При інфекційних гепатитах.
 В. При мегалобластних анеміях. E. При скарлатині.
 С. При цукровому діабеті.

17. Які включення в еритроцитах притаманні анемії при отруєнні свинцем?
 А. Базофільна зернистість. D. Кільця Кебота.
 В. Тільця Жоллі. E. Шюфферівська зернистість.
 С. Тільця Гейнца.
18. Гіперхромні еритроцити – це:
 А. Еритроцити з КП = 0,9–1,1. D. Еритроцити з КП > 1,15.
 В. Еритроцити з КП < 0,95. E. Еритроцити з КП > 1,25.
 С. Еритроцити з КП < 0,85.
19. Гранулоцитопоез – це:
 А. Диференціація, проліферація, дозрівання та вихід з кісткового мозку до судинного русла зрілих нейтрофілів, еозинофілів та базофілів.
 В. Диференціація, проліферація та вихід з кісткового мозку до судинного русла зрілих нейтрофілів, еозинофілів та базофілів.
 С. Диференціація, проліферація, дозрівання та вихід з кісткового мозку до судинного русла зрілих нейтрофілів, еозинофілів.
 D. Диференціація, проліферація, дозрівання та вихід з кісткового мозку до судинного русла зрілих нейтрофілів, еозинофілів, базофілів та тромбоцитів.
 E. Диференціація, проліферація, дозрівання та вихід з кісткового мозку до судинного русла зрілих нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів та моноцитів.
20. Для розпізнавання рівня зрілості яких клітин особливе значення має форма ядра?
 А. Базофілів. C. Лімфоцитів. E. Нормобластів.
 В. Нейтрофілів. D. Плазмоцитів.
21. Наявність нуклеол в ядрі характерна для яких клітин?
 А. Еозинофілів. D. Моноцитів.
 В. Базофілів. E. Бластних клітин.
 С. Сегментоядерних нейтрофілів.
22. Зменшення (зникнення) яких клітин є ознакою агранулоцитозу?
 А. Моноцитів. C. В-лімфоцитів. E. Тромбоцитів.
 В. Нейтрофілів. D. Т-лімфоцитів.
23. Яка клітина належить до системи фагоцитуючих мононуклеарів?
 А. Лімфоцит. В. Еозинофіл. С. Моноцит. D. Нейтрофіл. E. Базофіл.
24. До клітин лімфоїдної системи відносяться:
 А. Нейтрофіли, В-лімфоцити, плазматичні клітини.
 В. Т-лімфоцити, В-лімфоцити, плазматичні клітини.
 С. Еозинофіли, Т-лімфоцити, плазматичні клітини.
 D. Еозинофіли, нейтрофіли, базофіли.
 E. Плазматичні клітини.
25. Анемія називається регенераторною, якщо кількість ретикулоцитів у периферичній крові складає:
 А. 0,5–5 %. В. 4,5–5 %. C. Більше 5 %. D. Менше 0,5 %. E. 0,5–6,5 %.

26. Які анемії з нижче перерахованих належать до гіперрегенераторних?
*A. Гемолітичні. C. Гіпопластичні. E. Залізодефіцитні.
 B. Постгеморагічні. D. Апластичні/*
27. При якій анемії збільшений колірний показник?
*A. Гостра постгеморагічна. C. Серпоподібноклітинна.
 B. Залізодефіцитна. D. Мегалобластна. E. Апластична.*
28. Через який проміжок часу після гострої крововтрати у крові відзначається ретикулоцитоз?
A. 6 годин. B. 1 день. C. 2 дні. D. 1–3 дні. E. 3–5 днів.
29. Які зміни крові є більш характерними для початкової стадії залізодефіцитної анемії?
*A. Зменшення кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові.
 B. Зменшення кількості гемоглобіну в одиниці об'єму крові.
 C. Зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну в одиниці об'єму крові.
 D. Збільшення колірного показника крові.
 E. Анізоцитоз, поїкілоцитоз, гіперхромія.*
30. Яке з наведених нижче досліджень є найбільш інформативним для визначення запасів заліза в організмі?
*A. Визначення кількості гемоглобіну.
 B. Десфераловий тест.
 C. Визначення феритину.
 D. Визначення рівня протопорфіринів в еритроцитах.
 E. Рівень сироваткового заліза.*
31. У крові: Нв – 98 г/л, ер. – $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоз. – 32×10^9 /л, п. – 0 %, с – 28 %, м. – 2 %, л. – 39 %, бласт. – 31 %, ретикулоцити – 0,1 %, тромб. – 120×10^9 /л, ШОЕ – 36 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?
*A. Гострий лімфобластний лейкоз.
 B. Гострий мієлобластний лейкоз.
 C. Хронічний мієлолейкоз.
 D. Справжня поліцитемія (еритремія).
 E. Хронічний лімфолейкоз.*
32. У крові: ер. – $2,7 \times 10^{12}$ /л, Нв – 84 г/л, лейкоз. – 58×10^9 /л, е. – 1 %, п. – 2 %, с. – 12 %, лімфоц. – 83 %, лімфоб. – 2 %, клітини Боткіна–Гумпрехта; ШОЕ – 57 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?
*A. Гострий лімфобластний лейкоз.
 B. Гострий мієлобластний лейкоз.
 C. Хронічний мієлолейкоз.
 D. Справжня поліцитемія (еритремія).
 E. Хронічний лімфолейкоз.*
33. У крові: ер. – $4,0 \times 10^{12}$ /л, Нв – 110 г/л, лейкоз. – 78×10^9 /л, б. – 1 %, е. – 1 %, п. – 4 %, с. – 42 %, м. – 2 %, л. – 50 %, тіні Боткіна–Гумпрехта. Який діагноз найбільш імовірний?

- А. Гострий лімфобластний лейкоз.*
В. Гострий мієлобластний лейкоз.
С. Хронічний мієлолейкоз.
Д. Справжня поліцитемія (еритремія).
Е. Хронічний лімфолейкоз.

34. У крові: Нв – 190 г/л, ер. – $12,3 \times 10^{12}$ /л, КП – 1,1, тромбоцити 350×10^9 г/л; лейкоц. – 15×10^9 /л, б. – 10 %, е. – 5 %, мієлоцити – 5 %; юні – 11 %; п. – 11 %, с. – 40 %, л. – 11 %, м. – 7 %; ШОЕ – 2 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?

- А. Гострий лімфобластний лейкоз.*
В. Гострий мієлобластний лейкоз.
С. Хронічний мієлолейкоз.
Д. Справжня поліцитемія (еритремія).
Е. Хронічний лімфолейкоз.

35. У крові: Нв – 94 г/л, ер. – $3,63 \times 10^{12}$ /л, КП – 0,9, тромбоцити – 156×10^9 г/л; лейкоц. – 100×10^9 /л, б. – 6 %, е. – 14 %, мієлоцити – 8 %; юні – 12 %; п. – 5 %, с. – 25 %, л. – 12 %, м. – 10 %; бластні клітини – 8 %, ШОЕ – 25 мм/год. Який найбільш вірогідний діагноз?

- А. Гострий лімфобластний лейкоз.*
В. Гострий мієлобластний лейкоз.
С. Хронічний мієлолейкоз.
Д. Справжня поліцитемія (еритремія).
Е. Хронічний лімфолейкоз.

Відповіді

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| В | В | А | Д | В | А | А | В | В | А | С | Е | Д | С | Е | В | А | Д |
| 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | |
| А | В | Е | В | С | В | А | А | Д | Е | В | С | А | Е | Е | Д | С | |

Література

- Сиволап В. Д. Особливості викладання основ внутрішньої медицини (ендокринологія, гастроентерологія, пульмонологія, гематологія, загальні питання внутрішньої медицини) : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 121 с.
- Методи дослідження в гематології : навч. посіб. / І. О Дудченко, Г. А. Фадєєва, В. В. Качковська, О. В. Орловський ; за заг. ред. Л. Н. Приступи. Суми : Сумськ. держ. ун-т, 2019. 55 с.
- Міщенко І. В., Павленко Г. П., Коковська О. В. Фізіологія системи крові : навч.-метод. посіб. для студентів. Полтава, 2019. 210 с.
- Шевченко Т. М., Полушкін П. М. Електронний посібник до вивчення курсу «Основи загальної клінічної лабораторної діагностики». Дніпропетровськ : ДНУ, 2016. 138 с.
- Carri, J. H. Clinical Hematology Atlas. Elsevier Health Sciences. 2021. 265 с.

Навчальне видання

Ащеулова Тетяна Вадимівна
Герасимчук Ніна Миколаївна
Кочубей Оксана Анатоліївна

ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ ТА ОРГАНІВ КРОВОТВОРЕННЯ

**Навчальний посібник
для самостійної роботи здобувачів вищої медичної освіти,
лікарів-інтернів, гематологів,
терапевтів, лікарів-лаборантів**

Відповідальний за випуск Н. М. Герасимчук



Редактор Е. Є. Депрінда
Коректор М. В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір Н. М. Герасимчук

Формат А5. Ум. друк. арк. 5,3. Зам. № 24-34364.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.