

ЛЕКЦІЯ №3
з курсу «Фізіологія крові»
на тему «Фізіологія та патологія
лейкоцитів»

**Викладач курсу: доцент кафедри фізіології,
імунології і біохімії з курсом цивільного захисту
та медицини**
Григорова Наталя Володимирівна

ПЛАН

1. Загальна характеристика лейкоцитів.
2. Структурно-функціональні особливості гранулоцитів.
3. Структурно-функціональні особливості агранулоцитів.
4. Зміни кількісного та якісного складу лейкоцитів.
 - 4.1. Патологічні форми лейкоцитів.
 - 4.2. Лейкоцитози.
 - 4.3. Лейкопенії.
5. Лейкози.
 - 5.1. Етіологія, патогенез, класифікація.
 - 5.2. Гострі лейкози.
 - 5.3. Хронічні лейкози.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

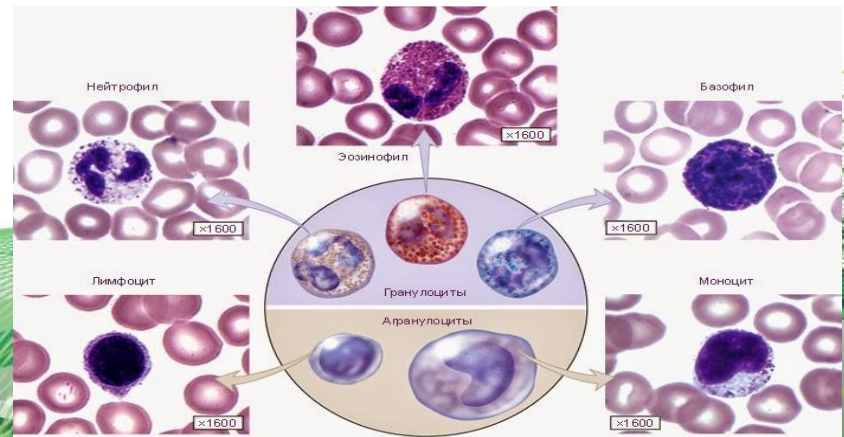
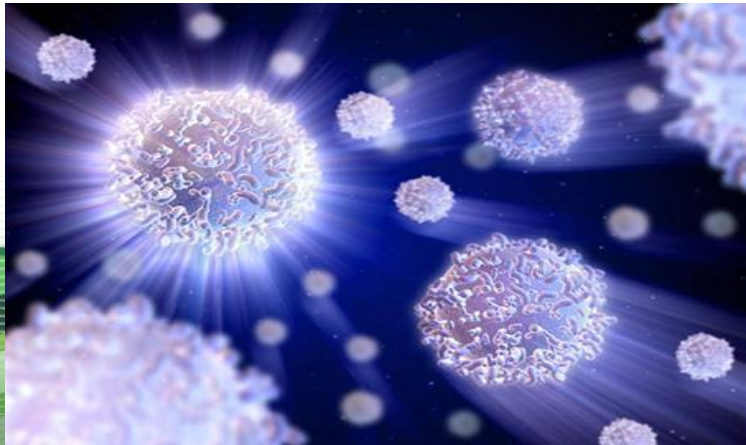
1. Воробель А. В. Основи гематології: монографія. Івано-Франківськ : Вид-во «Плай» ЦІТ Прикарпатського університету імені Василя Стефаника, 2009. 148 с.
2. Гематологія : посібник / за ред. А. Ф. Романової. Київ : Медицина, 2006. 456 с.
3. Гематологія і трансфузіологія / під ред. С. М. Гайдукової. Київ : ВПЦ «Три крапки», 2001. 752 с.
4. Григорова Н. В. Гематологія : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра спеціальності «Біологія» освітньо-професійної програми «Біологія». Запоріжжя : ЗНУ, 2020. 80 с. (затверджено вченою радою ЗНУ, протокол № 9 від 28.04.2020 р.).
5. Діагностика та лікування захворювань системи крові : посібник для студентів та лікарів-інтернів / за ред. А. С. Свінціцького. Київ : Медкнига, 2011. 336 с.
6. Іонов І. А., Комісова Т. Є., Слюсарев В. Ф., Шаповалов С. О. Фізіологія крові та внутрішнього середовища: методичні рекомендації. Харків : ЧП Петров В.В., 2017. 48 с.
7. Клінічна гематологія. Частина 1. Анемії: методичні вказівки для студентів і лікарів-інтернів / упоряд. Л. В. Журавльова, О. О. Янкевич. Харків : ХНМУ, 2015. 44 с.
8. Третяк Н. М. Гематологія. Київ : Зовнішня торгівля, 2005. 240 с.
9. Хвороби системи крові у дітей / Г. С. Сенаторова, О. В. Ніколаєва, Н. І. Макєєва [та ін.]. Харків : ХНМУ, 2012. 132 с.

1. Загальна характеристика лейкоцитів

Лейкоцити на відміну від еритроцитів – це клітини, що містять ядро, структурна організація яких ідентична іншим клітинам організму. Розміри лейкоцитів варіюють від 4 до 20 мкм. Тривалість життя також досить варіабельна та складає від 4-5 до 20 діб для гранулоцитів і моноцитів, для лімфоцитів – до 100-120 діб. Кількість лейкоцитів у периферичній крові здорової людини коливається від 4×10^9 /л до 9×10^9 /л. Кількість лейкоцитів у периферичній крові не є стабільним показником навіть в умовах фізіологічної норми, вона зазнає сезонних, добових коливань у відповідності зі змінами балансу гормонів, вітамінів, нервової регуляції лейкопоезу. Збільшення кількості лейкоцитів у крові має назву **лейкоцитозу**, зменшення – **лейкопенії**.

Лейкоцити поділяють на 2 групи:



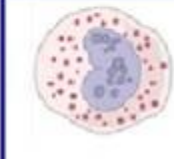
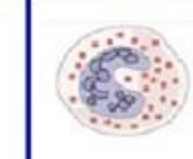

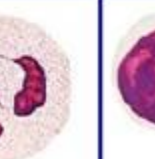
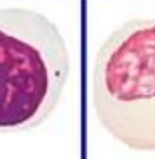
- 1) **гранулоцити** (нейтрофільні, еозинофільні, базофільні);
- 2) **агранулоцити** (моноцити, лімфоцити).



Лейкограмма, або **лейкоцитарна формула**, – процентне співвідношення різних видів лейкоцитів у крові: нейтрофіли – 46-76%; еозинофіли – 1-5%; базофіли – 0-1%; моноцити – 2-10%; лімфоцити – 18-40%.

Індекс регенерації (нейтрофільний індекс) – це співвідношення молодих (мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних) форм нейтрофільних лейкоцитів до старих (сегментоядерних).

У нормі він дорівнює 0,065. Цей індекс дозволяє судити про стан червоного кісткового мозку. Розрізняють зсуви (зрушення) в лейкоцитарній формулі вліво та вправо. Зсув вліво є наслідком підвищеної функції червоного кісткового мозку та супроводжується збільшенням в крові молодих форм нейтрофілів. Зсув вправо – пониження функції червоного кісткового мозку – характеризується збільшенням вмісту в крові старих форм нейтрофільних лейкоцитів.

Гранулоцити					Агранулоцити	
Базофіли	Еозинофіли	Нейтрофіли			лімфоцити	моноцити
		Метамієлоцити	Паличкоядерні	Сегментоядерні		
0-0,01	0,005-0,05	0-0,01	0,01-0,06	0,47-0,72	0,18-0,37	0,03-0,11
						

Лейкоцити мають наступні **фізіологічні властивості**, що забезпечують виконання їх функцій:

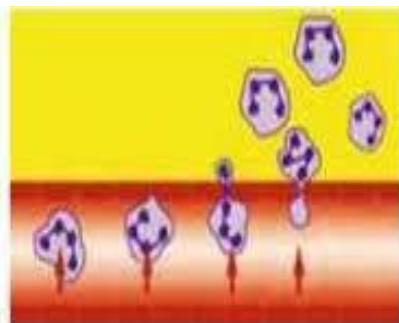
- 1) амебоїдна рухливість;
- 2) міграція (діapedез) – здібність лейкоцитів проникати через стінки неушкоджених капілярів;
- 3) фагоцитоз.

Функції лейкоцитів:

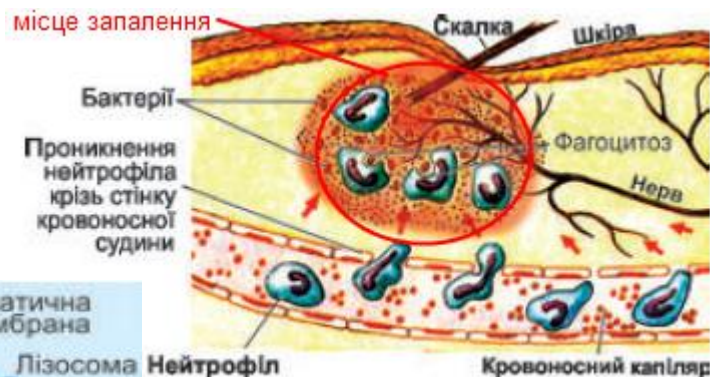
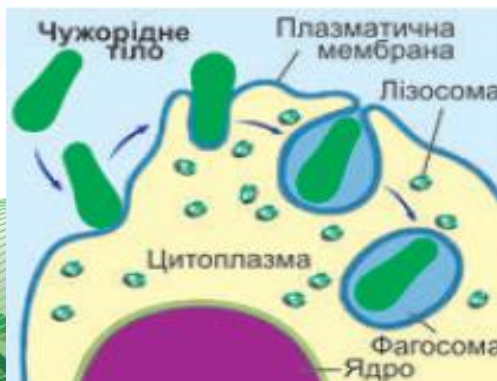
- 1) захисна (фагоцитоз мікробів, бактерицидна та антитоксична дія, участь в імунних реакціях, у процесі згортання крові й фібринолізі);
- 2) регенеративна – сприяє загоєнню ушкоджених тканин;
- 3) транспортна – лейкоцити є носіями ряду ферментів.



Мал. 74. Лейкоцити різних типів



Мал. 75. Схема просування лейкоцита крізь стінку капіляра шляхом амебоїдного руху



Імунітет – здібність організму захищатися від генетично чужорідних тіл і речовин.

Імунітет буває **вроджений** і **набутим**, що розвивається після перенесених інфекційних захворювань, імунізації (щеплень), передачі антитіл плоду або дитині від матері через плаценту або з молозивом. Виділяють також клітинний і гуморальний імунітет. **Клітинний імунітет** обумовлений активністю Т-лімфоцитів. За рахунок клітинного імунітету знищуються чужорідні антигени на поверхні власних клітин організму, відторгається чужорідна, пересаджена тканина, а також знищуються генетично перероджені клітини власного організму. **Гуморальний імунітет** обумовлений В-лімфоцитами, які беруть участь у формуванні захисних антитіл проти антигенів і специфічно зв'язуються з ними. Зв'язування антитіл з антигеном полегшує поглинання антигену фагоцитами.



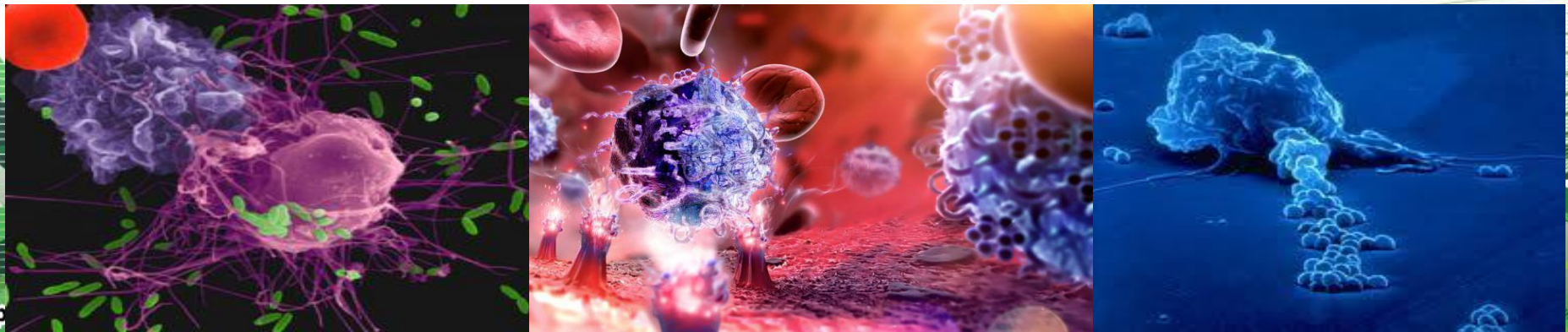
Види імунітету людини



Фагоцитоз – різновид клітинного імунітету, що характеризується розпізнаванням, поглинанням і перетравлюванням фагоцитами різних чужорідних корпускулярних об'єктів і відмираючих клітин. Процес фагоцитозу забезпечується клітинами – фагоцитами при наявності фагоцитабельного об'єкту фагоцитозу в певних умовах середовища. У залежності від локалізації виділяють **внутрішньосудинний** і **тканинний фагоцитоз**, який може бути завершеним і незавершеним. **Завершений фагоцитоз** закінчується повним знищенням чужорідного об'єкту та обумовлює розвиток високої неспецифічної резистентності до дії інфекційних патогенних факторів. **Незавершений фагоцитоз** не забезпечує протимікробної захисної функції і сприяє генералізації інфекційного процесу.

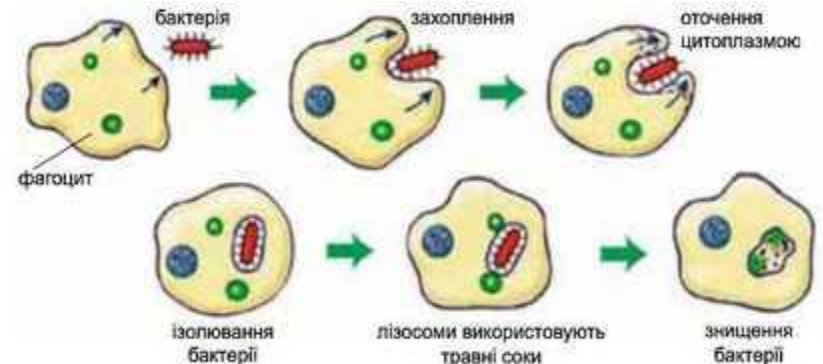
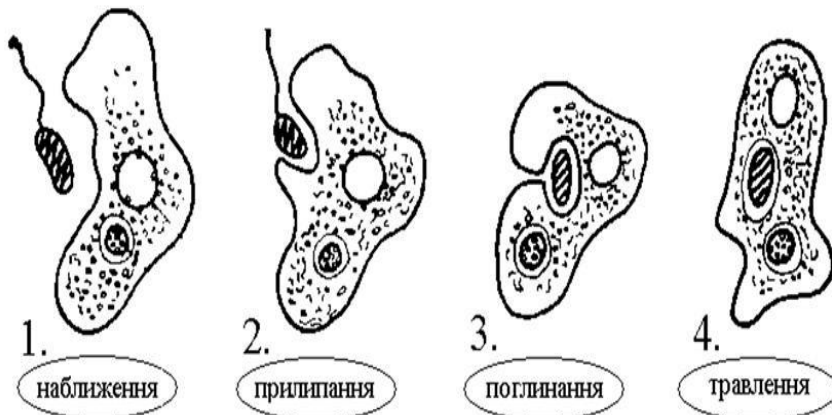
Усі клітини, що мають здібність до фагоцитозу, поділяються на 2 групи: **мікрофаги** (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) і **макрофаги** (моноцити кісткового мозку в крові, вільні та фіксовані макрофаги тканин). Моноцити трансформуються в тканинні макрофаги по мірі їх міграції з кровотоку.

Макрофаги є основними клітинами мононуклеарно-фагоцитуючої системи (МФС). У різних органах і тканинах макрофаги позначають різними термінами. Так, макрофаги сполучної тканини зветься **гістіоцитами**, печінки – **зірчастими ретикулоендотеліоцитами** (купферовськими клітинами), легень – **альвеолярними макрофагами**.



Виділяють декілька стадій фагоцитозу.

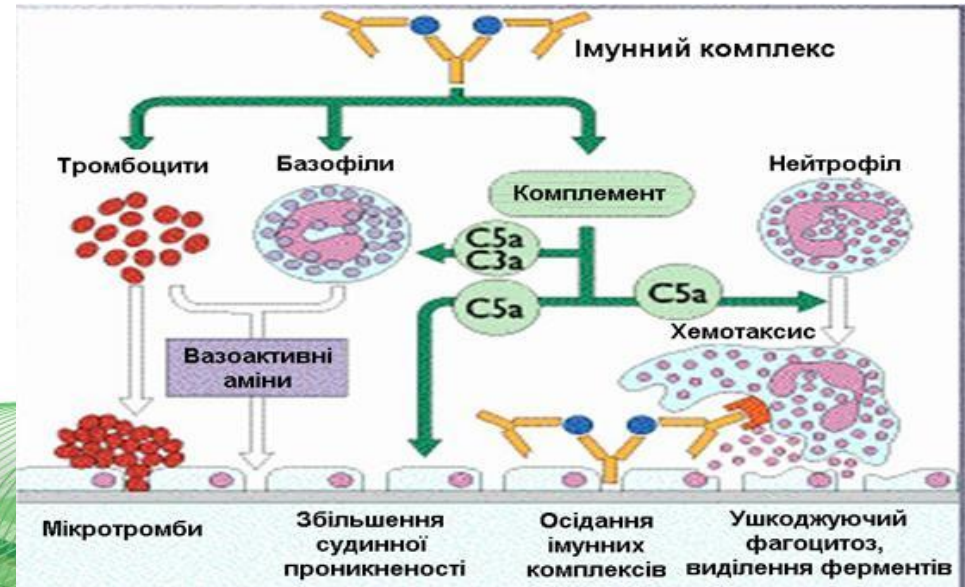
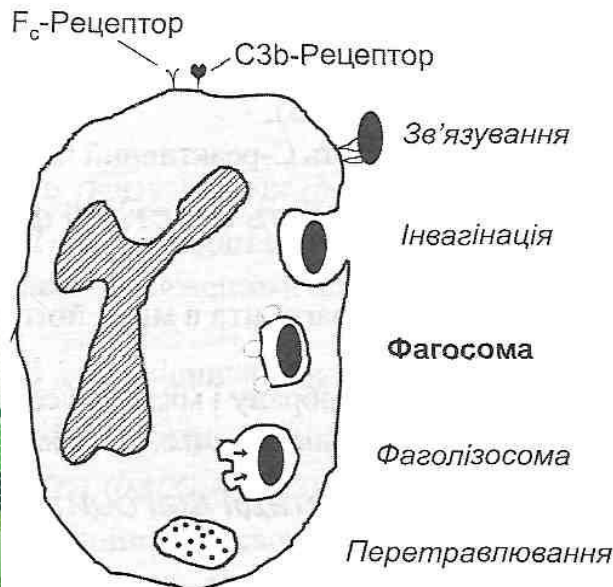
1. **Стадії наближення (хемотаксис)** фагоцита до об'єкта фагоцитозу являє собою рух фагоцита за градієнтом **хемоаттрактанту** (речовини, що викликає хемотаксис). На поверхні фагоцита є велика кількість рецепторів для хемоаттрактантів. Хемоаттрактантів поділяють на **цитотоксини**, що безпосередньо реагують на фагоцити, і **цитотоксигени**, що індукують появу ендогенних хемоаттрактантів.
2. **Стадія аттракції** включає опсонізацію, розпізнавання та прикріплення фагоцита до об'єкту фагоцитозу. Здійснюється за допомогою опсонінів сироватки крові, що забезпечують активацію фагоцитозу.
3. **Стадія поглинання часточки** – первинно активний енергозалежний процес, який стимулює виробку АТФ і її розпад, гліколіз і глікогеноліз у нейтрофілах, перитонеальних макрофагах і окислювальне фосфорилування в альвеолярних макрофагах.
4. **Стадія кілінга (знищення)** життєздатних об'єктів і їх перетравлювання здійснюється за допомогою лізосомальних ферментів фагоцитів.



Мал. 209. Механізм знешкодження лейкоцитом бактерії за допомогою фагоцитозу. **Завдання.** Користуючись малюнком, поясніть значення фагоцитозу для життєдіяльності організму

Важлива роль в регуляції фагоцитів відводиться **опсонінам** – компонентам плазми крові, здібним осаджатися на поверхні чужорідного об'єкта та робити його більш фагоцитабельним. У відсутність опсонінів фагоцитоз може набувати незавершеного характеру.

Розрізняють: 1) **термолабільні опсоніни** (субкомпоненти С3, С4, С5; α - і β -глобуліни); 2) **термостабільні опсоніни** – імуноглобуліни IgG1, IgG3 і IgM. Наявність у середовищі лейкотоксинів і антифагінів, що виробляються деякими мікробами (наприклад, збудниками анаеробної газової гангрени), здійснюють негативний вплив на процес фагоцитозу внаслідок розвитку негативного хемотаксису фагоцитів, а також порушення їх функціональних властивостей.



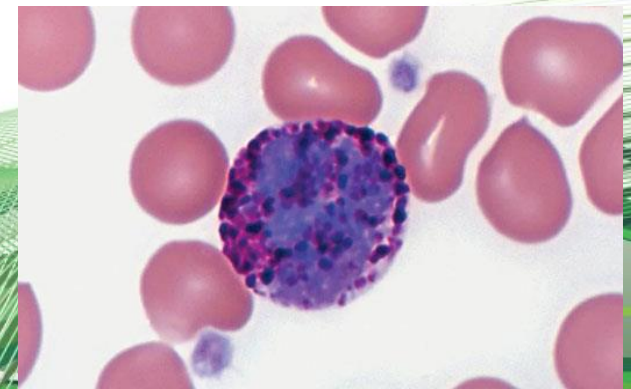
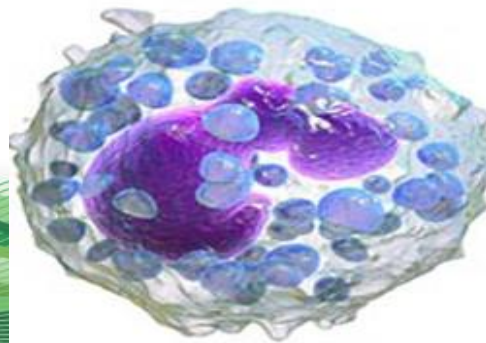
2. Структурно-функціональні особливості гранулоцитів

Базофіли

Кругла клітина з діаметром близько 8-10 мкм. Ядро частіше дволопатеве, оточене оболонкою товщиною близько 5 нм. Великі пурпурні гранули заповнюють всю або майже всю цитоплазму та нашаровуються на ядро, що перешкоджає його диференціації. Гранули багаті на гістамін. Вони містять половину гістаміну, який знаходиться в периферичній крові. Клітини містять гепарин та кислі глікозаміноглікани (хондроїтинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат).

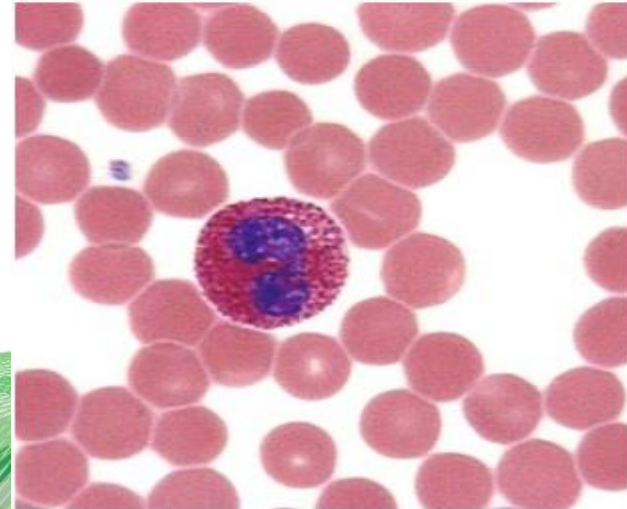
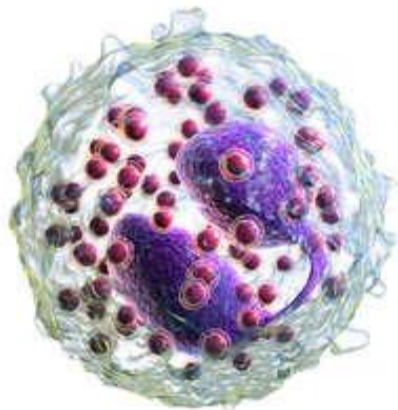
Функції базофільних гранулоцитів крові і тканин: підтримка кровотоку в дрібних судинах; трофіка тканин і ріст нових капілярів; забезпечення міграції інших лейкоцитів у тканини; захист кишечника, шкіри і слизових оболонок при інфікуванні гельмінтами та кліщами; участь у формуванні алергічних реакцій. Базофільні гранулоцити здатні до фагоцитозу, міграції з кровоносного русла в тканини і пересуванню в них.

Основні функції – участь в утворенні біологічно активної речовини гістаміну та гепарину, який входить у протизсідальну систему крові.



Еозинофіли

На забарвлених по Романському мазках крові еозинофіли мають круглу форму, діаметр клітини коливається в межах 12-16 мкм. Ядро звичайно дволопатеве. Цитоплазма злегка оксифільна та майже повністю заповнена специфічною зернистістю. Гранули сприймають яскраво-червоний колір, за своїм виглядом, нагадують кетову ікру. В еозинофілах визначається високий вміст гістаміну. Містять багато гістаміну, хоча в цьому відношенні поступаються базофілам. Вони мають не тільки здібність зв'язувати та інактувати гістамін, але й гальмують вивільнення гістаміну з базофілів і опасистих клітин.

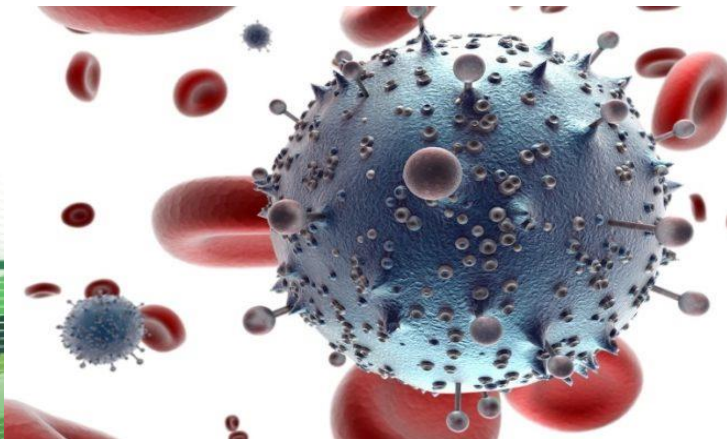


Роль еозинофілів полягає у запобіганні проникненню антигену в судинне русло, а саме у генералізації імунної відповіді. Область реакції еозинофіли відмежовують за допомогою нейтралізації продуктів обміну речовин (метаболітів), що беруть участь у знищенні антигену. При утворенні великої кількості метаболітів місце реакції відмежовується за допомогою місцевого некрозу і фіброзування, що також є функцією еозинофілів.

Таким чином, еозинофіли завершують імунну відповідь на рівні підслизового і підепітеліального шару, захищаючи організм від безлічі недоцільних загальних імунних реакцій на невеликі дози проникаючих чужорідних антигенів. Цей процес еозинофіли здійснюють разом з IgE – антитілами, базофілами, опасистими клітинами, макрофагами, лімфоцитами та комплементом.

При патологічних станах вельми своєрідно проявляються **специфічні функції еозинофілів**, які полягають у нейтралізації метаболітів і активації процесів фіброзування (утворення фіброзної тканини в місці дефекту).

Мають здібність до фагоцитозу, об'єктом якого можуть бути бактерії, імунні комплекси, продукти розпаду тканин.



Нейтрофіли

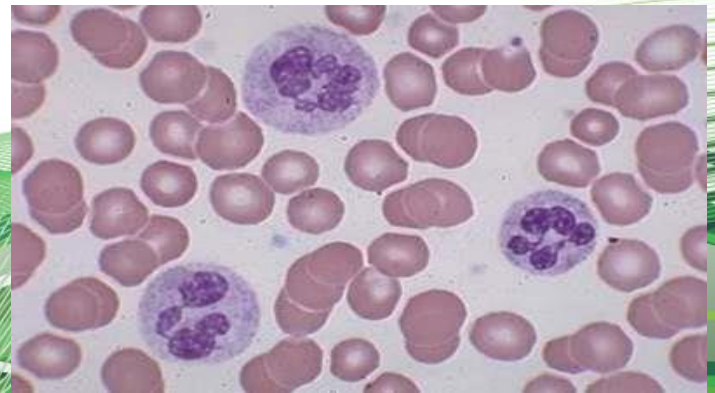
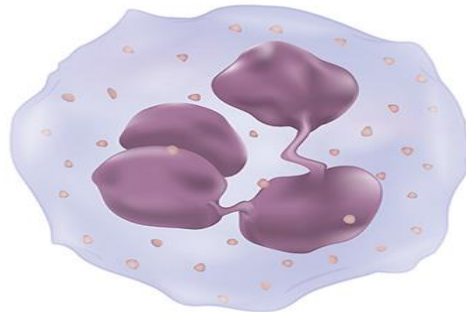
При забарвленні по Романському виглядають бузковими завдяки наявності в цитоплазмі дрібної зернистості, що сприймає нейтральне забарвлення. Діаметр клітини – 9-12 мкм. Форма клітин округла, овальна, рідко є невеликі випини по краям. Ядро у юних форм бобоподібне, паличкоядерних – ковбасоподібне, сегментоядерних – у вигляді окремих сегментів.

Цитоплазма клітини слабооксифільна. Безпосередньо під плазмолемою цитоплазма, бідна органелами, що сприяє утворенню псевдоподій. В іншій частині цитоплазми містяться органели, включення глікогену і численні гранули, до 200, які сприймають і кислі, і основні барвники. Гранули нейтрофілів, як правило, кулястої форми. Електронна густина їх різна. Гранули поділяються на два типи: азурофільні і специфічні.

Азурофільні (неспецифічні, первинні) гранули з електронно-щільною серцевиною діаметром 0,4–0,8 мкм виникають першими. В них містяться катіонні білки, лізоцим, мієлопероксидази. Це система внутрішньоклітинного переварювання сторонніх тіл.

Специфічна (вторинна) зернистість з'являється пізніше, становить 80–90% від загальної кількості гранул. У специфічних гранулах (з електронно-прозорим вмістом) діаметром 0,1–0,3 мкм визначається висока активність лужної фосфатази, колагенази, лізоциму, що володіє антибактеріальними властивостями. Ці речовини беруть участь як у внутрішньо-, так і в позаклітинних реакціях. Крім того, описані гранули беруть участь в процесах міграції гранулоцита через стінку капілярів.

Наявність в нейтрофільних гранулоцитах гідролітичних і окислювальних ферментів пов'язана з фагоцитарною активністю цих клітин (близько 80% клітин володіють цією властивістю).

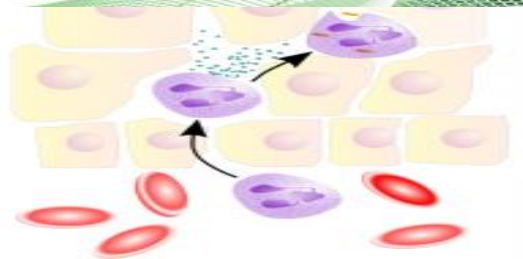


Виділяючи в навколишнє середовище ферменти, які містять в лізосомах, нейтрофіли руйнують мікроби. На поверхні нейтрофілів адсорбуються антитіла і таким чином транспортуються.

Нейтрофіли руйнують бактерії, метаболізуючи кисень з утворенням продуктів, токсичних для поглинутих мікроорганізмів. Оксидазний комплекс, що генерує ці продукти, складається з флавіно- і гемовмісного цитохрому b558. У цих реакціях використовується відновлюючий агент нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН), а стимуляторами їх є глюкозо-6-фосфат дегідрогенази та інші ферменти гексозомонофосфатного шунту.

У результаті клітина генерує супероксид (O_2^-) і перекис водню (H_2O_2), які виділяються у фагосому для знищення бактерій. Лактоферин бере участь в утворенні вільних гідроксильних радикалів, а мієлопероксидаза, використовуючи галоїди як кофактори, – у продукції гіпохлорної кислоти (HOCl) і токсичних хлорамінів.

Нарівні з виробленням токсичних активних форм кисню нейтрофіл володіє й іншими механізмами (засобами) бактерицидної дії: згубне для мікроорганізмів кисле середовище фагосоми; лізоцим, гідролізує мукопептидну клітинну стінку деяких бактерій; вироблення у фагосоми бактерицидних білків (дефензини і перфोरини), що змінюють проникність мембран клітин-мішеней.



3. Структурно-функціональні особливості агранулоцитів

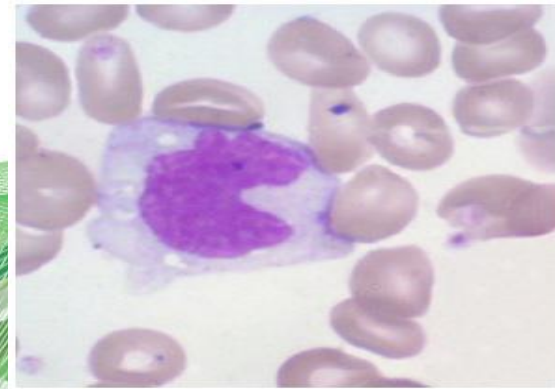
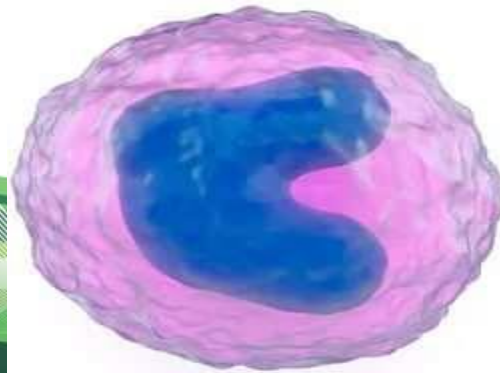
Моноцити

Велика клітина, 12-18 мкм у діаметрі. Ниркоподібне або бобоподібне ядро, значно виражена блідо-блакитна цитоплазма.

Фізіологічні властивості: Здібні до амебоїдного руху, проявляють виражену фагоцитарну та бактерицидну активність. Моноцити з'являються в осередку запалення після нейтрофілів і виявляють максимум активності в кислому середовищі, де нейтрофіли втрачають свою активність.

В осередку запалення моноцити фагоцитують мікроби, а також загиблі лейкоцити, пошкоджені клітини запаленої тканини, беруть участь у формуванні специфічного імунітету.

Активовані моноцити і тканинні макрофаги здійснюють протипухлинний, протівірусний, протимікробний, протизапальний і протипаразитарний імунітет, продукуючи цитотоксини, інтерлейкин (ІЛ-1), фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерферон, бере участь у регуляції гемопоезу та в формуванні специфічної імунної відповіді організму.

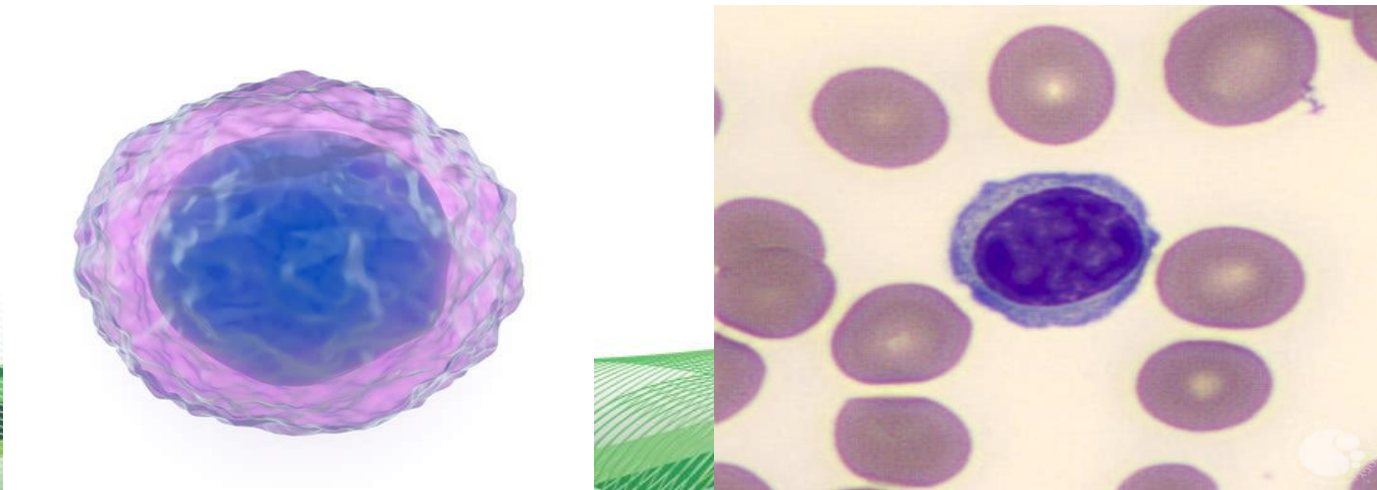


Лімфоцити

Малий лімфоцит – це кругла клітина з діаметром 5-8 мкм. Ядро округле, інтенсивно забарвлюється.

Навколо ядра вузька облямівка синьої цитоплазми. Середні та великі лімфоцити відповідно мають діаметр 8-12 і 12-15 мкм. Ядро за структурою нагадує ядро малого лімфоцита, але менш інтенсивно забарвлене. Облямівка цитоплазми у цих лімфоцитів більш ширша, ніж у малого лімфоцита.

Представляють центральну ланку імунної системи організму. Вони відповідають за *формування специфічного імунітету*, забезпечують захист від усього чужорідного та зберігають генетичну сталість внутрішнього середовища. Мають здібність розрізняти в організмі «своє» та «чуже». Здійснюють синтез захисних антитіл, лізис чужорідних клітин.



Лімфоцити поділяються на В-клітини, Т-клітини та НК-клітини.

В-Лімфоцити розпізнають чужорідні структури (антигени) і виробляють при цьому специфічні антитіла (білкові молекули, спрямовані проти чужорідних структур).

Т-Лімфоцити виконують функцію регуляції імунітету.

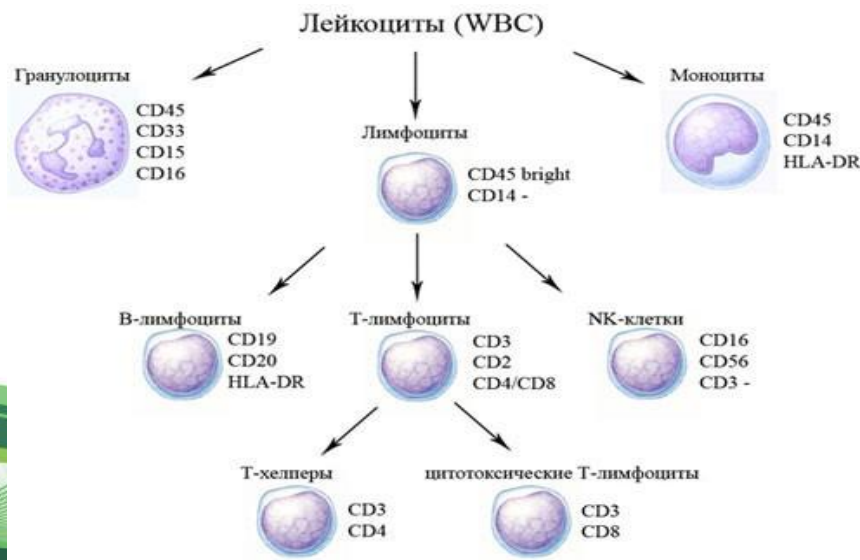
Т-хелпери стимулюють вироблення антитіл, а Т-супресори гальмують її.

Т-кіллери можуть руйнувати чужорідні структури, помічені антитілами.

Під дією цих клітин можуть бути зруйновані різні бактерії, ракові клітини, клітини інфіковані вірусами.

НК-лімфоцити здійснюють контроль за якістю клітин організму.

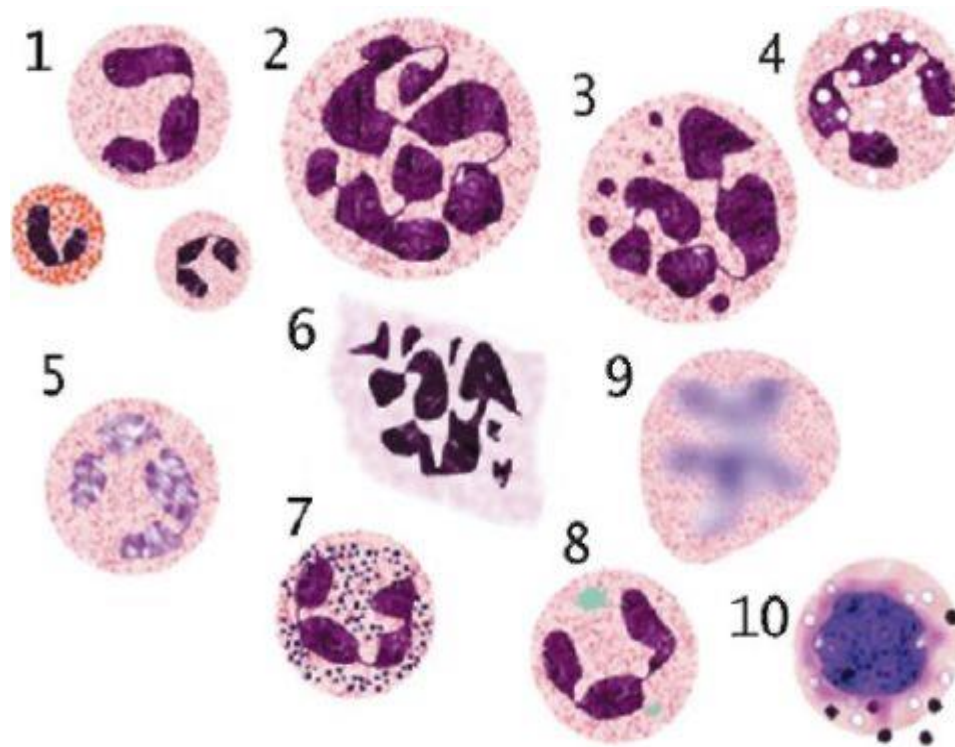
При цьому НК-Лімфоцити можуть руйнувати клітини, які за своїми властивостями відрізняються від нормальних клітин, наприклад, ракові клітини.



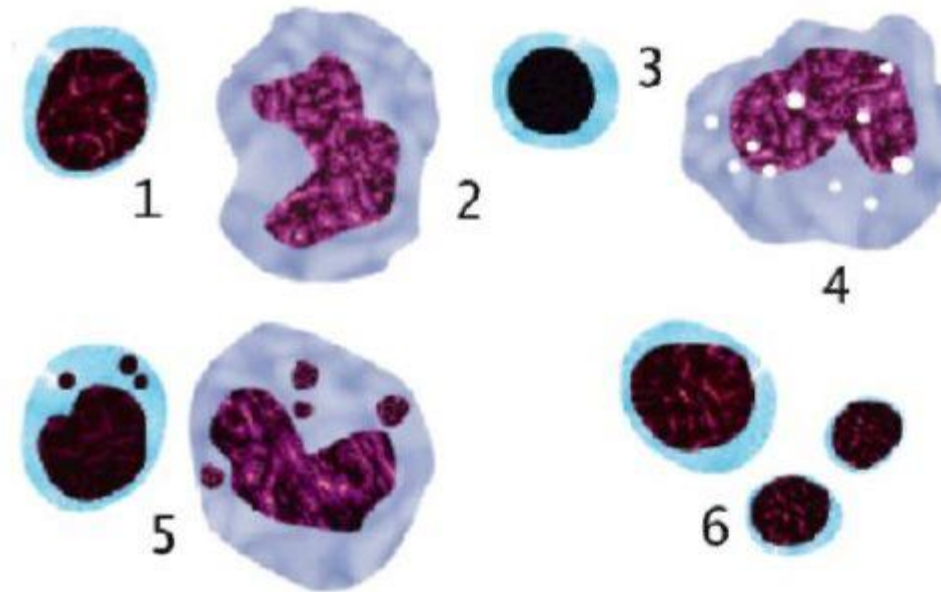
4. Зміни кількісного та якісного складу лейкоцитів

4.1. Патологічні форми лейкоцитів

Патологічні форми лейкоцитів поділяються на **регенеративні** (виявляються в нормі тільки у кістковому мозку) та **дегенеративні** (деструктивно змінені) форми. Ознаками дегенерації є: **токсогенна зернистість** у цитоплазмі нейтрофілів, утворення якої пов'язано з коагуляцією білків під дією інфекційного чи токсичного агента; **вакуолізація цитоплазми та (рідше) ядра** – ознака жирової дегенерації клітини, найбільш характерна для абсцесів, тяжких форм сепсису, променевої хвороби; **анізоцитоз** лейкоцитів – поява мікро- та гігантських форм клітин; **гіпохроматоз** – втрата ядром здатності нормально забарвлюватися, при цьому воно може зберігати чіткі контури (**хроматиноліз**) або не мати їх (**каріоліз**); **фрагментація** – відшнуровування від ядра окремих його фрагментів; **пикноз** (ущільнення структури хроматину) та **рексис ядра** – розпад його на окремі, не пов'язані між собою пікнотичні частини; **гіперсегментація ядер нейтрофілів** (при анемії Аддісона-Бірмера, променевій хворобі та ін.); **тільця Князькова-Деле** – залишки в цитоплазмі базофілії у вигляді блідо-блакитних грудочок різної форми, що зустрічаються при скарлатині, крупозній пневмонії та ін. інфекціях.



Патологічні форми гранулоцитів: 1 – мікроформи гранулоцитів; 2 – гігантський гіперсегментований нейтрофіл; 3 – фрагментація ядра нейтрофіла; 4 – вакуолізація ядра та цитоплазми нейтрофіла; 5 – хроматиноліз ядра; 6 – рексис ядра; 7 – нейтрофіл з токсогенною зернистістю; 8 – тільця Князькова-Деле; 9 – каріолізис; 10 – дегрануляція базофіла.



Патологічні форми лімфоцитів и моноцитів: 1 – нормальний вузькоцитоплазменний лімфоцит; 2 – нормальний моноцит; 3 – пікноз ядра лімфоцита; 4 – вакуолізація ядра та цитоплазми моноцита; 5 – фрагментація ядра лімфоцита и моноцита; 6 – мікроформи лімфоцитів.

4.2. Лейкоцитози

Лейкоцитоз – збільшення загальної кількості лейкоцитів (чи їх окремих форм) за межі верхньої межі норми при фізіологічних і патологічних процесах. Лейкоцитоз носить тимчасовий характер і зникає разом з причиною, що його обумовлює; це не самостійне захворювання, а реакція кровоносної системи на відповідні етіологічні фактори. У залежності від природи цих факторів розрізняють **фізіологічні** та **патологічні лейкоцитози**.

До **фізіологічних лейкоцитозів** відносять **аліментарний (травний)**, який розвивається через 2-3 год після прийому їжі; **міогенний** – при м'язовому навантаженні; **емоційний** – внаслідок психічного збудження, а також лейкоцитоз **новонароджених** (протягом перших двох днів життя), **вагітних** (розвивається з 5-6-го місяця вагітності) та **породілля** (відмічається до другого тижня після полог). Короткотривалий фізіологічний лейкоцитоз має перерозподільний характер і пов'язаний з виходом в кров'яне русло запасів зрілих лейкоцитів з органів-депо; більш тривалий (новонароджених і вагітних) – зумовлений підвищеною функцією мієлоїдного паростка кісткового мозку.

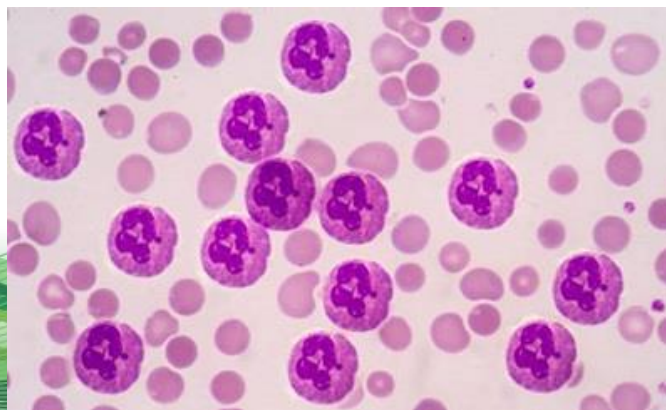
Серед **патологічних лейкоцитозів** розрізняють: **інфекційний** – при пневмонії, менінгіті, скарлатині та ряді інших інфекційних захворювань; **запальний** (особливо при гнійних запальних процесах) – при різного роду травмах: ураження електричним струмом, дія високої та низької температури і т. ін.; **токсогенний** – при дії шкідливих речовин як екзогенного (бензол, анілін та ін.), так і ендогенного походження (при уремії, діабетичній комі); **постгеморагічний** – настає після гострих крововтрат; **«новоутворюючий»** – при розпаді пухлин; **«лейкемічний»** – при гострих та хронічних лейкозах. Механізм їх виникнення пов'язаний з підвищенням лейкопоетичної функції кісткового мозку, і лише один вид патологічного лейкоцитозу – **«центрогенний»** (при шоківих станах, епілепсії, агонії; післяопераційний) має перерозподільний характер.

У залежності від збільшення тих чи інших видів лейкоцитів розрізняють **нейтрофільний, еозинофільний, базофільний лейкоцитоз, лімфоцитоз та моноцитоз.**

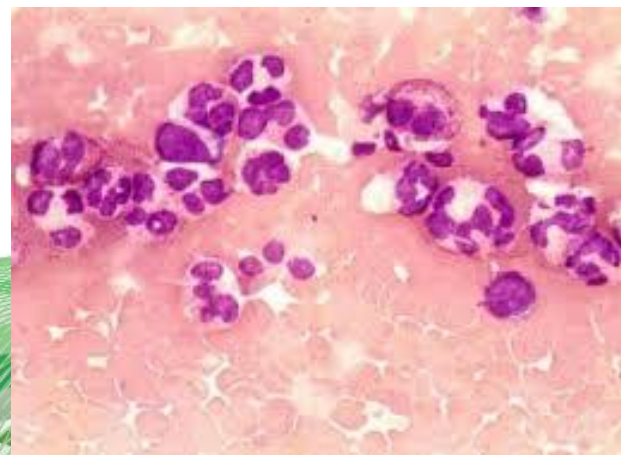
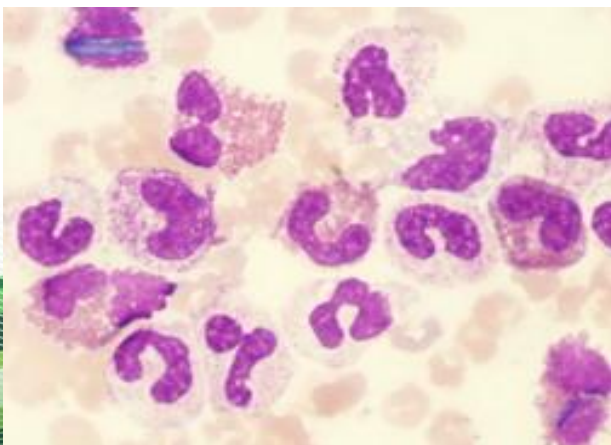
Нейтрофільний лейкоцитоз (нейтрофілія) – збільшення вмісту нейтрофілів у гемограмі понад 76%. Спостерігається при гострих інфекційних захворюваннях, гнійно-запальних процесах, інфаркті міокарда, укусах, після гострої крововтрати, а також при аліментарному та емоційному фізіологічних лейкоцитозах.

Важливе практичне значення має визначення ступеня ядерного зсуву в лейкоцитарній формулі. За цією ознакою виділяють шість видів нейтрофільного лейкоцитозу:

- 1) без ядерного зсуву – збільшення кількості зрілих сегментоядерних нейтрофілів на фоні загального лейкоцитозу;
- 2) з гіпорегенеративним ядерним зсувом вліво – збільшується вміст паличкоядерних форм нейтрофілів (понад 5%) на фоні нейтрофілії; характерний для легкого перебігу ряду інфекцій і запалень;
- 3) з регенеративним ядерним зсувом вліво – на фоні нейтрофілії та збільшеного вмісту паличкоядерних форм спостерігаються метамієлоцити; загальна кількість лейкоцитів, як правило, збільшується; характерно для гнійно-септичних процесів;

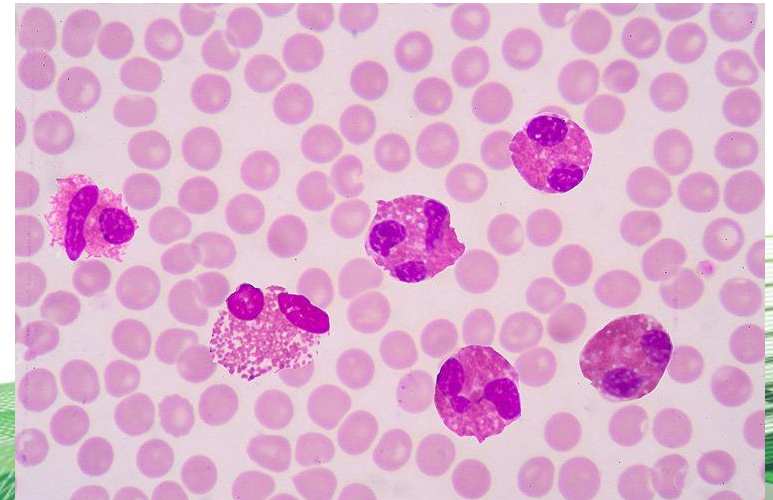
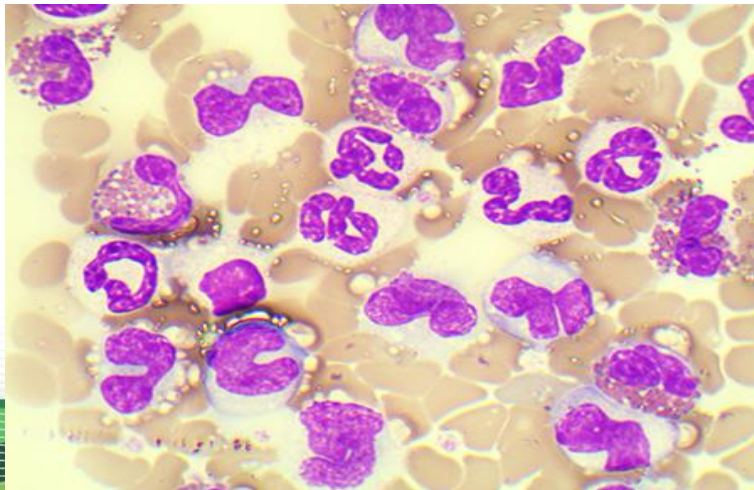


- 4) з гіперрегенеративним зсувом вліво – характеризується появою в гемограмі ще більш молодих форм лейкоцитів (мієлоцити і навіть окремі промієлоцити та мієлобласти), при цьому еозинофіли часто взагалі відсутні (анеозинофілія). Докладна картина являється тривожним показником, що вказує на несприятливий перебіг інфекційних та гнійно-септичних захворювань;
- 5) з дегенеративним ядерним зсувом – підвищується вміст паличкоядерних нейтрофілів, що супроводжується появою значної кількості деструктивно змінених сегментоядерних форм (пікноз ядер, токсогенна зернистість і вакуолізація цитоплазми, і т. ін.). Дегенеративний зсув є показником пригнічення функціональної активності кісткового мозку і може мати місце при тяжкому перебігу інфекційних захворюваннях, при ендогенній інтоксикації та ін.;
- 6) з ядерним зсувом вправо – характеризується появою в гемограмі гіперсегментованих (понад 5 сегментів) нейтрофілів; відмічається при променевій хворобі, злоякісній анемії, проте у ряді випадків може виявлятися і у практично здорових людей.

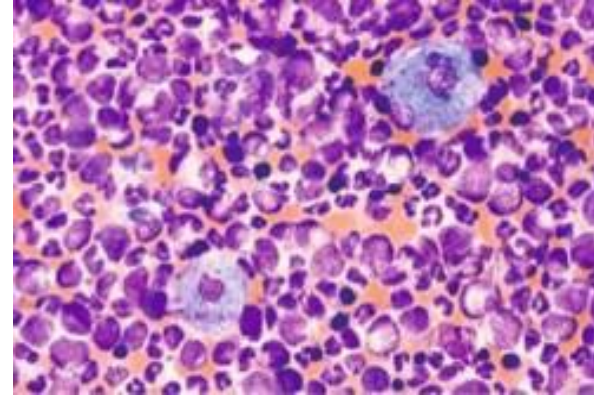
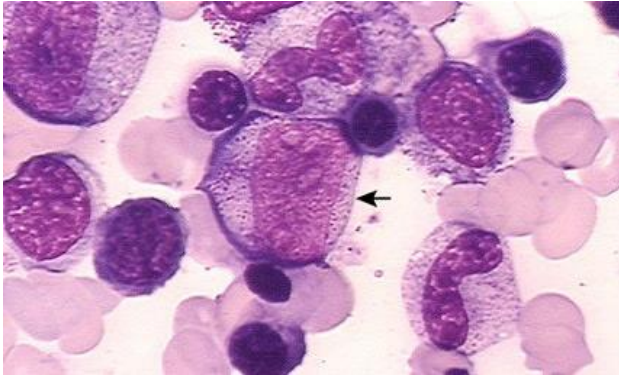


Еозинофільний лейкоцитоз (еозинофілія) – збільшення вмісту еозинофілів понад 5%. За сучасними уявленнями еозинофілія є своєрідною реакцією організму на надходження в нього чужорідних білків та гістаміну та пов'язана з антисептичною та фагоцитарною функцією еозинофілів.

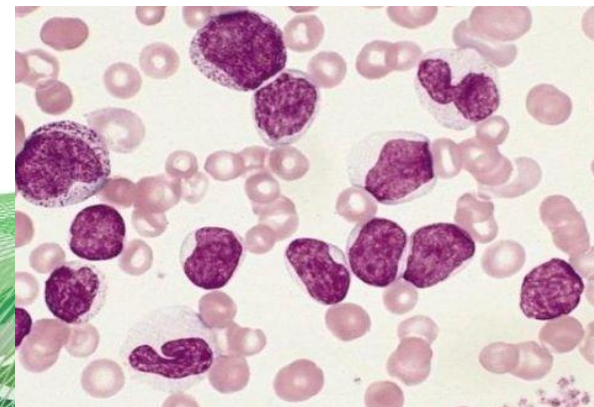
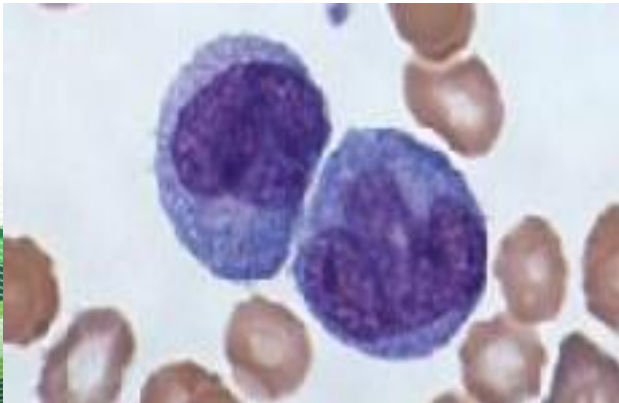
Розвиток еозинофіли має місце при різноманітних алергічних захворюваннях і синдромах (бронхіальна астма, кропивниця та ін.); при паразитарних захворюваннях (аскаридоз, лямбліоз та ін.), деяких шкірних захворюваннях (псоріаз, екзема), колагенозах (ревматизм, дерматоміозит), гемобластозах (хронічний мієлолейкоз, лімфогранулематоз), деяких ендокринопатіях (гіпофізарна кахексія, мікседема), ряді інфекційних захворювань (скарлатина, сифіліс, туберкульоз), при використанні антибіотиків, сульфаніламідів; описані також спадкові форми еозинофілії.



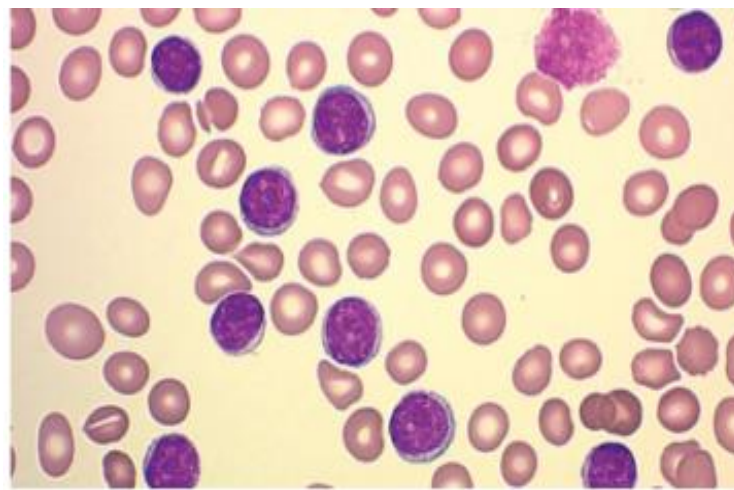
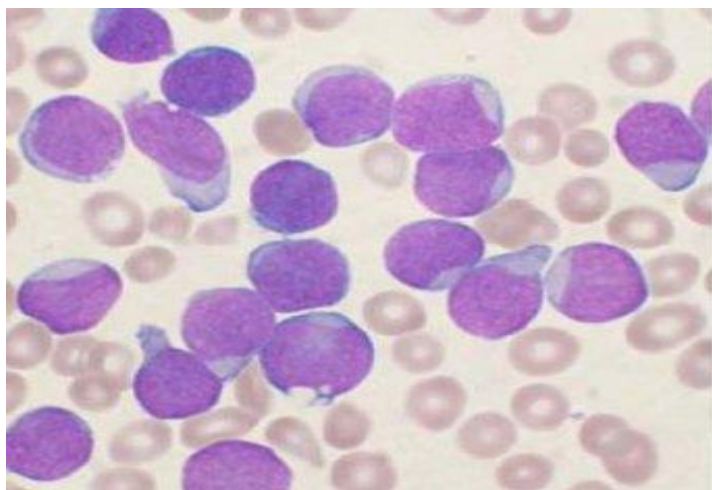
Базофільний лейкоцитоз (базофілія) – рідкісна форма лейкоцитозу, що зустрічається при хронічному мієлолейкозі, гемолітичних анеміях, гемофілії, а також при вакцинаціях і введенні в організм чужорідного білка.



Моноцитоз – збільшення числа моноцитів понад 8%, є показником розвитку в організмі імунних процесів; характерний для цілого ряду гострих інфекційних і вірусних захворювань (віспа, кір, паротит, краснуха та ін.).



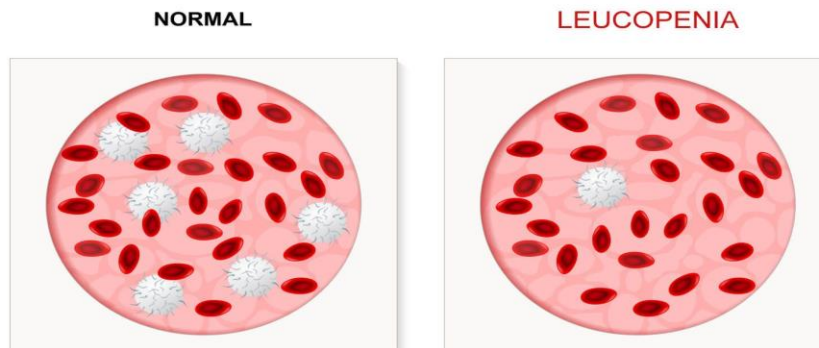
Лімфоцитоз – збільшення вмісту лімфоцитів понад 44%. Фізіологічний лімфоцитоз характерний для дітей перших 10 років життя, а також відмічається у вегетаріанців і після фізичних навантажень (міогенний). В умовах патології лімфоцитом розвивається при ряді інфекційних захворювань (черевний тиф, паротит, малярія, туберкульоз, сифіліс та ін.), а також при аліментарній дистрофії, бронхіальній астмі та деяких ендокринних розладах (євнухоїдизм, мікседема, акромегалія).



4.3. Лейкопенія

Лейкопенія – зменшення загальної кількості лейкоцитів нижче $4 \times 10^9/\text{л}$. Найчастіше розвиток лейкопенії пов'язаний зі зменшенням абсолютної кількості нейтрофілів (**нейтропенія**). Лімфоцитопенія спостерігається при лімфогранулематозі, пневмонії, сепсисі, колагенозах. **Моноцитопенія, еозинопенія** хоча і мають суттєве діагностичне значення, не відбиваються на загальній кількості лейкоцитів.

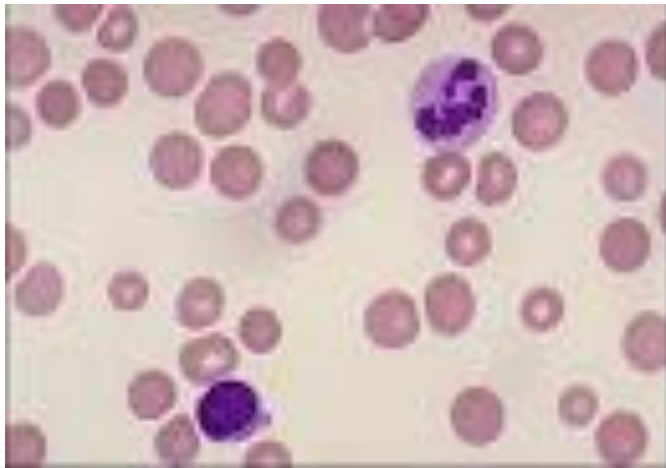
Leucopenia



В основі патогенезу **лейкопенії (нейтропенії)** лежать три основні механізми:
1) пригнічення лейкопоетичної функції кісткового мозку з порушенням продукції лейкоцитів, їх дозрівання та відходу в периферичну кров;
2) підвищене руйнування клітин у судинному руслі; 3) перерозподіл лейкоцитів у судинному руслі/затримка їх у органах-депо.

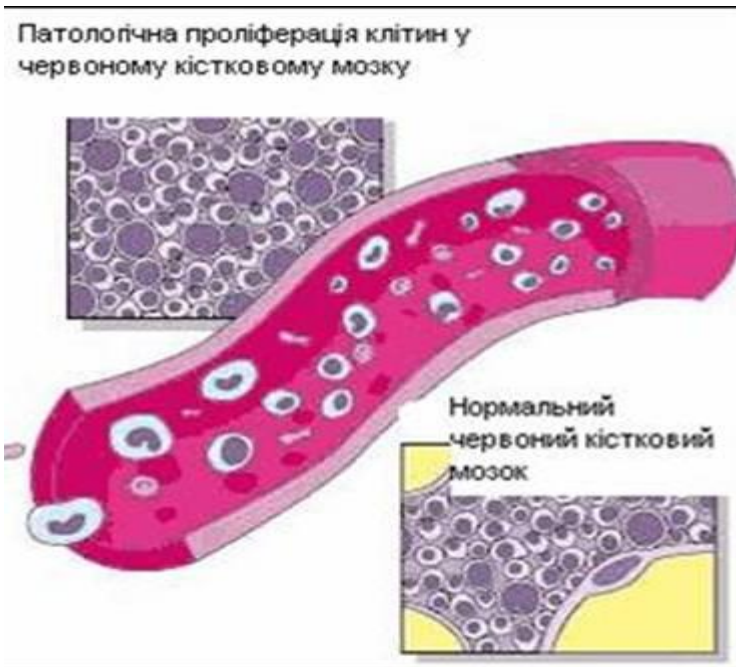
Розвиток нейтропенії за першим механізмом спостерігається при мієлотоксичній та імунній відповіді різних токсичних речовин і лікарських препаратів, при втраті здібності клітин-попередниць гранулоцитопоезу до диференційовки в клітини нейтрофільного ряду; при метастазах раку в кістковий мозок, дефіциті різних речовин необхідних для гранулоцитопоезу.

Розвиток нейтропенії за другим механізмом спостерігається при переливанні крові (особливо еритроцитарної маси), при аутоімунних захворюваннях, лімфомах, пухлинах, лейкозах, при дії обширних запальних процесів, тяжких інфекційних хворобах, при захворюваннях, що супроводжуються гіперспленізмом (збільшення селезінки), цироз печінки, гемолітична хвороба. **Розвиток нейтропенії за третім механізмом** спостерігається при шоці, неврозах, гострій малярії.



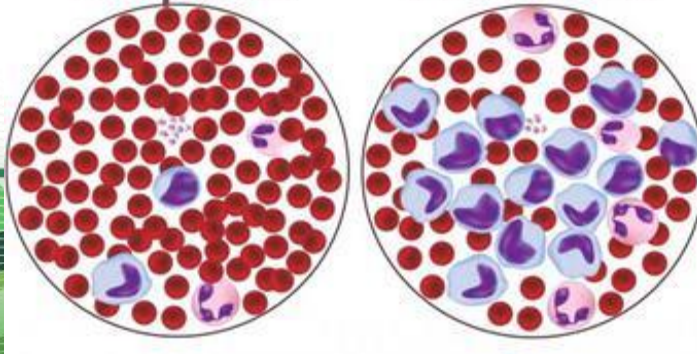
5. Лейкози.

5.1 Етіологія, патогенез, класифікація



Норма

Лейкоз



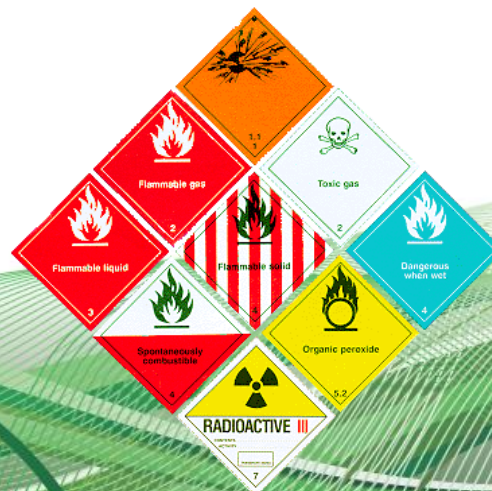
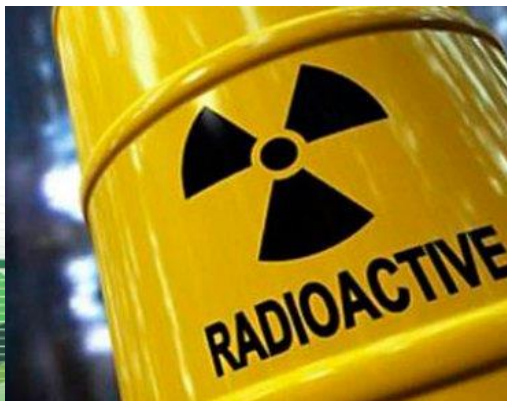
Лейкоз - пухлина, що починається від родоначальних (стовбурових) кровотворних клітин із первинним ураженням кісткового мозку. В основі лейкозів лежить неконтролюєма (безмежна) проліферація клітин із порушенням здібності їх до диференціювання та дозрівання.

До можливих етіологічних факторів лейкозів відносять іонізуючу радіацію, ряд хімічних речовин, віруси. Певне значення в розвитку лейкозів надається генетичним факторам, спадковій і надбаній імунній недостатності, дії бластомогенних метаболітів триптофана та тирозина.

Теорії походження лейкозів

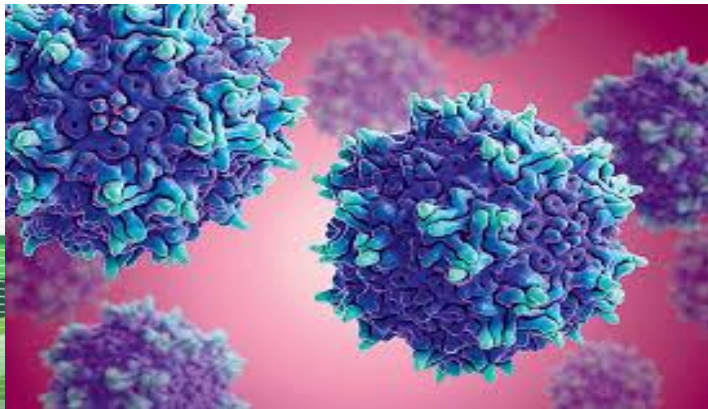
Радіаційна теорія. Роль іонізуючих випромінювань у виникненні лейкозів доведена в експерименті. Як одноразове (в дозі 2 Гр і вище), так і хронічне (протягом 2-3 місяців) опромінення променями Рентгена в малих дозах може індукувати лейкоз у лабораторних тварин (миші, щури). Захворюваність на мієлолейкоз підвищувалась у мешканців Хіросіми та Нагасаки після атомного вибуху, у рентгенологів і радіологів.

Теорія хімічного лейкозогенезу. Експериментально доведена можливість індукування лейкозів у тварин уведенням канцерогенних речовин (диметилбензантрацен, метилхолантрен та ін.), а також метаболітів триптофана та тирозина. Збільшення ризику захворювання на лейкози відмічається у людей після тривалого контакту з бензолом і летючими органічними розчинниками, лікування цитостатичними препаратами (циклофосфан, хлорбутин, метотрексат).



Вірусна теорія пов'язує виникнення лейкозів із активацією (під дією радіації і хімічних факторів) латентних лейкозогенних вірусів. У тварин лейкози викликають РНК-вмісні віруси, ДНК-вмісні віруси, що відносять до герпес-вірусів. Питання про роль вірусів у походженні лейкозів у людини залишається відкритим.

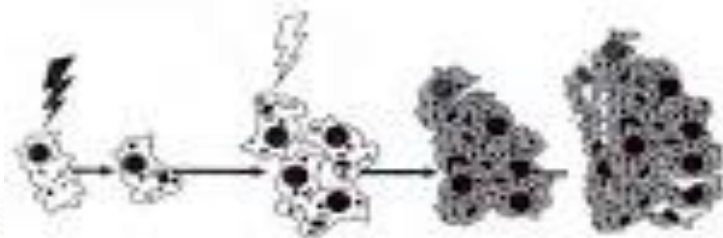
Генетична теорія. До виникнення лейкозів схиляють хвороби, що характеризуються спонтанними розривами хромосом і нерозходженням соматичних або статевих хромосом (хвороба Дауна, анемія Фанконі, синдроми Кляйнфельтера, Тернера). Відомі випадки сімейних лейкозів, доведена роль етнічних особливостей у розвитку лімфолейкозу. Отримані лінії мишей, у яких частота спонтанних лейкозів - 100%.



Патогенез лейкозів

Згідно **мутаційно-клонової теорії** походження лейкозів, лейкозогенний фактор викликає мутацію (ушкодження ДНК, порушення генетичного коду) однією із клітин-попередниць гемопоезу II-III класів. У результаті порушується інформація ділення та диференціювання клітин, спостерігається вихід їх з-під контролю регулюючих систем організму. Це призводить до нестримного розмноження певних різновидів клітин. Таким чином, лейкозні клітини, що складають субстрат пухлини, являють собою моноклональне потомство початково мутувавшої клітини і зберігають усі притаманні їй ознаки.

Ініціатор Промотор



Нормальна
клітина

Ініційо-
вана
клітина

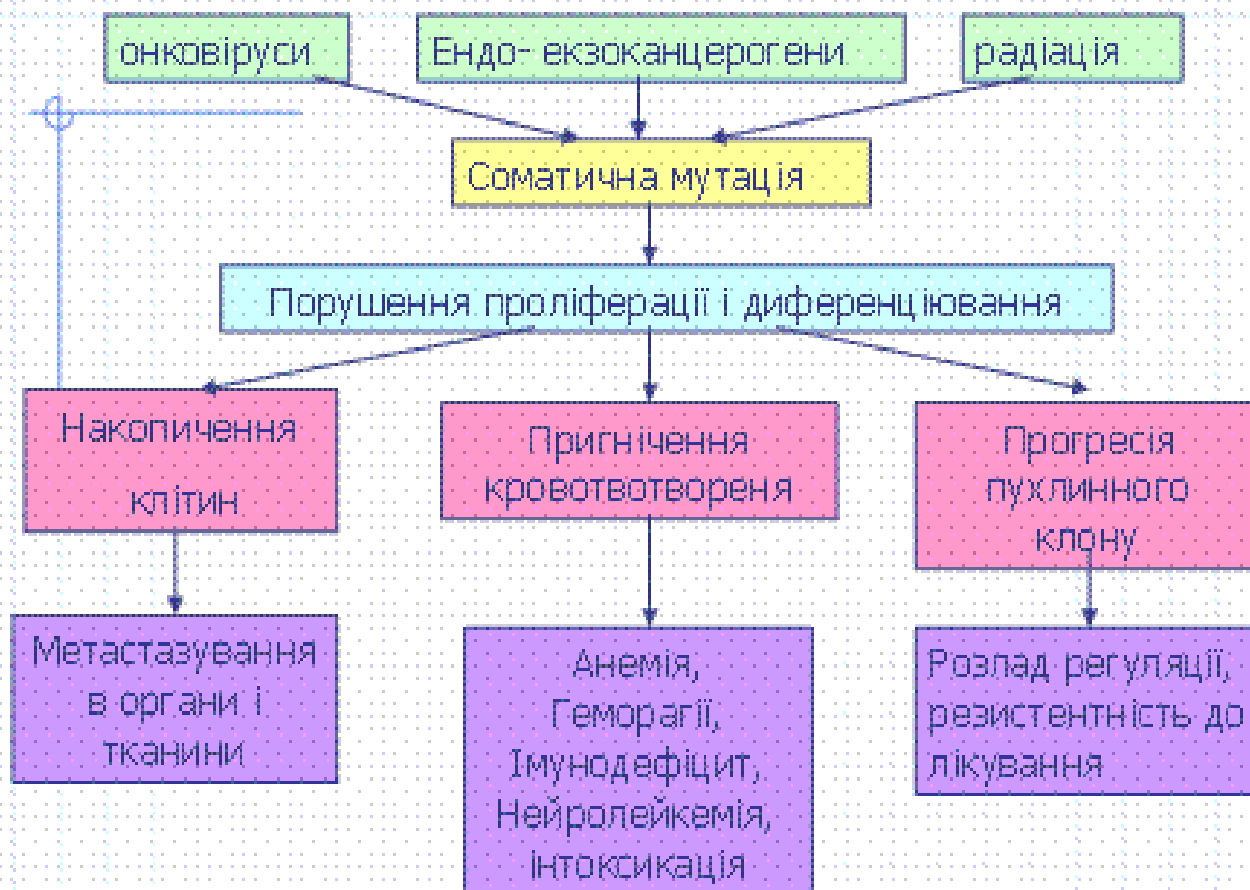
Ріст
змінених
клітин

Утворен-
ня
пухлин

Ріст пухлин

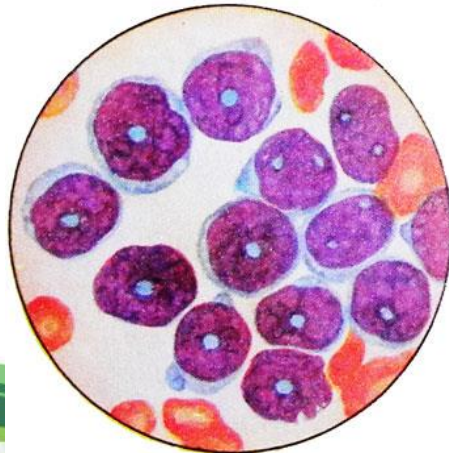
Стадії онкогенезу

Патогенез лейкемій

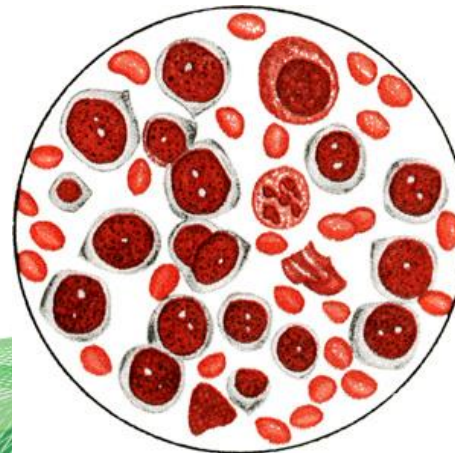


Класифікація лейкозів

За патогенетичним принципом, виходячи з особливостей морфологічної характеристики лейкозних клітин, лейкози поділяють на гострі та хронічні. До **гострих лейкозів** відносять пухлини з повною зупинкою диференційовки родоначальних кровотворних клітин на якомусь рівні дозрівання; субстрат пухлини складають клітини II, III і IV класів за сучасною схемою кровотворення. У групу **хронічних лейкозів** входять пухлини з частковою затримкою дозрівання клітин і накопиченням клітин певного ступеня зрілості.



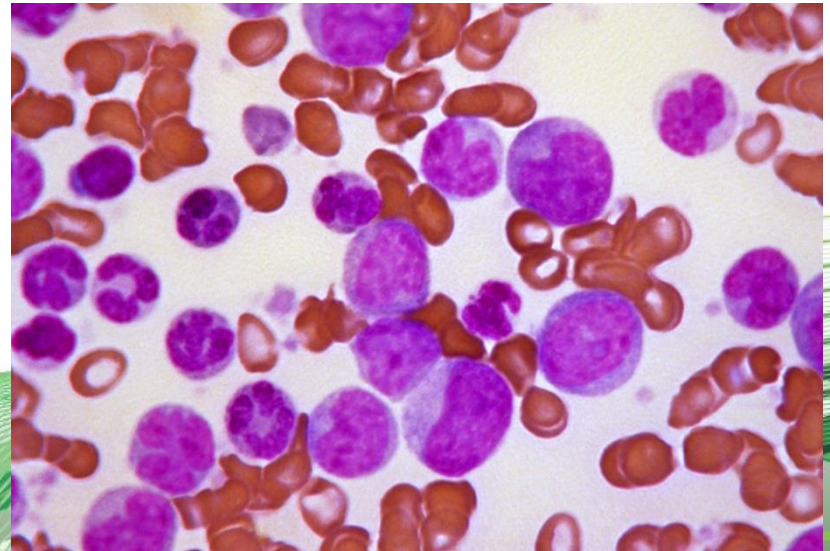
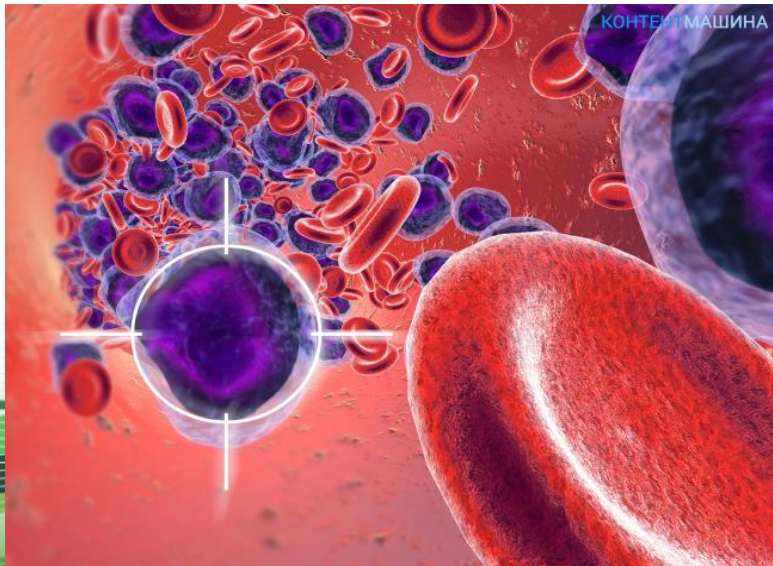
Гострий лейкоз



Хронічний лейкоз

5.2. Гострі лейкози

Гематологічна картина в розгорнутій стадії хвороби характеризується класичною **тріадою** – лейкоцитозом, появою в крові великої кількості бластних клітин і так званим **лейкемічним зянням**, коли в периферичній крові переважають бластні клітини, є невеликий відсоток зрілих лейкоцитів і практично відсутні проміжні форми дозрівання. Вже на ранніх стадіях хвороби відмічаються нормохромна анемія та тромбоцитопенія, розвиток яких обумовлено пригніченням нормального гемопоезу внаслідок лейкемічної трансформації кровотворення.

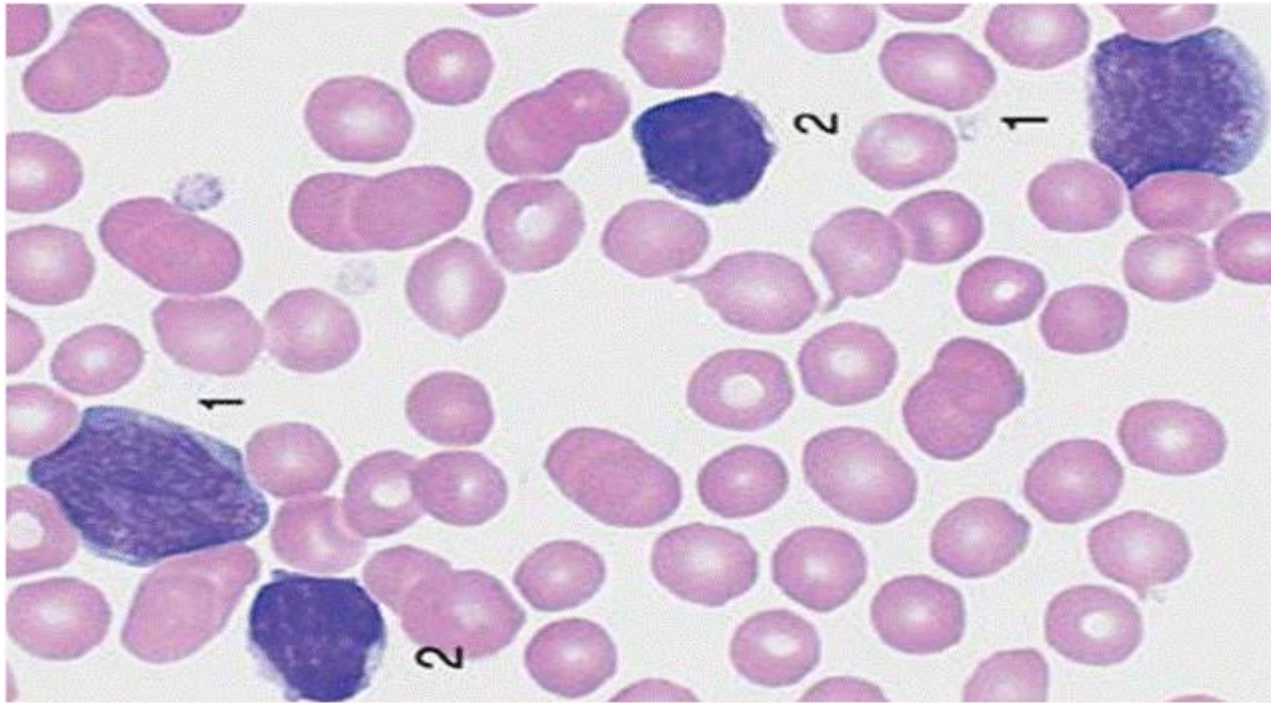


Гострі лейкози поділяють на:

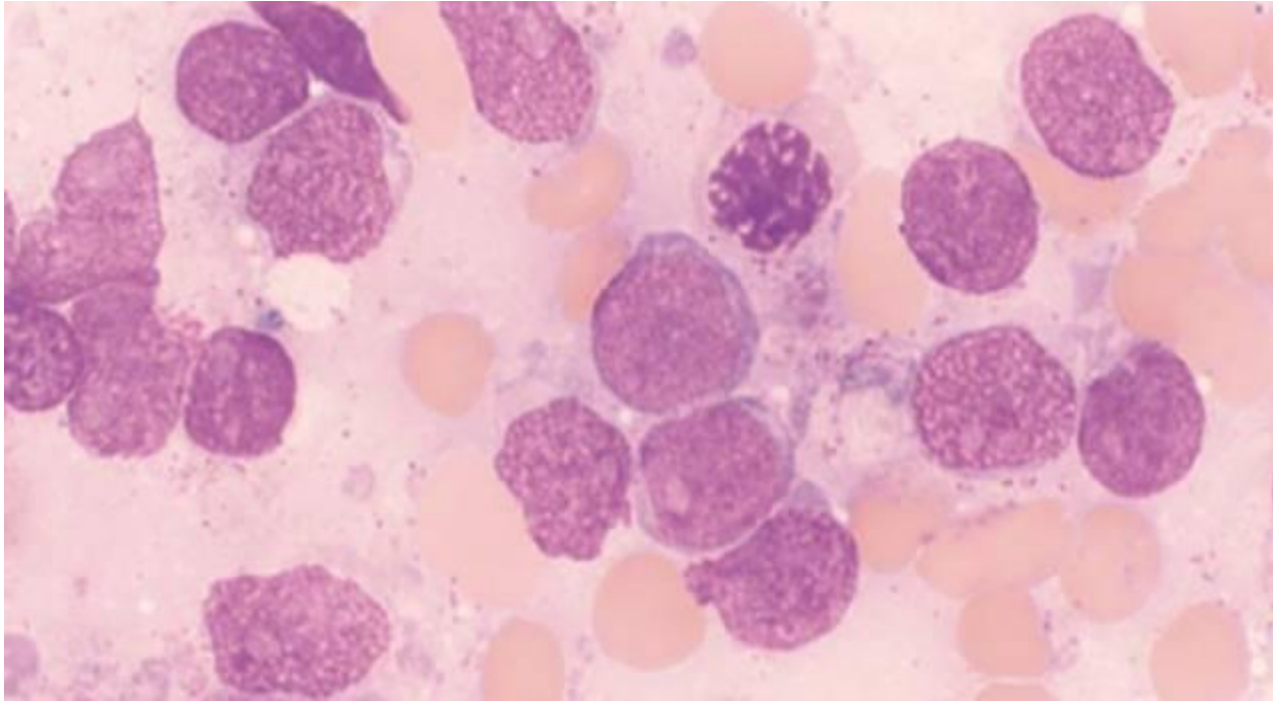
- 1) лімфобластний;*
- 2) мієлобластний;*
- 3) промієлоцитарний;*
- 4) монобластний;*
- 5) еритромієлоз;*
- 6) мегакаріобластний;*
- 7) недиференційований.*

У дорослих частіше зустрічаються мієлобластний і лімфобластний, у дітей – лімфобластний і недиференційований гострі лейкози.

У 50% дорослих хворих з гострим мієлобластним лейкозом і у 80% дітей з гострим лімфобластним лейкозом виявляються бластні клітини з аномальним каріотипом (анеуплоїдія, зміни структури хромосом).



Гострий лімфобластний лейкоз (кров).
Лімфоцити (2) і лімфобласти (1).



Гострий лімфобластний лейкоз
(кістковий мозок)

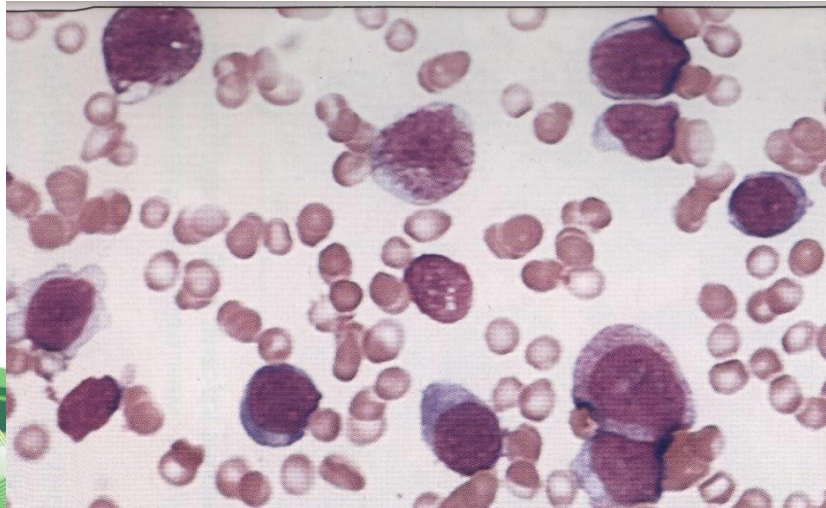
5.3. Хронічні лейкози

Класифікацію хронічних лейкозів можна представити наступним чином:

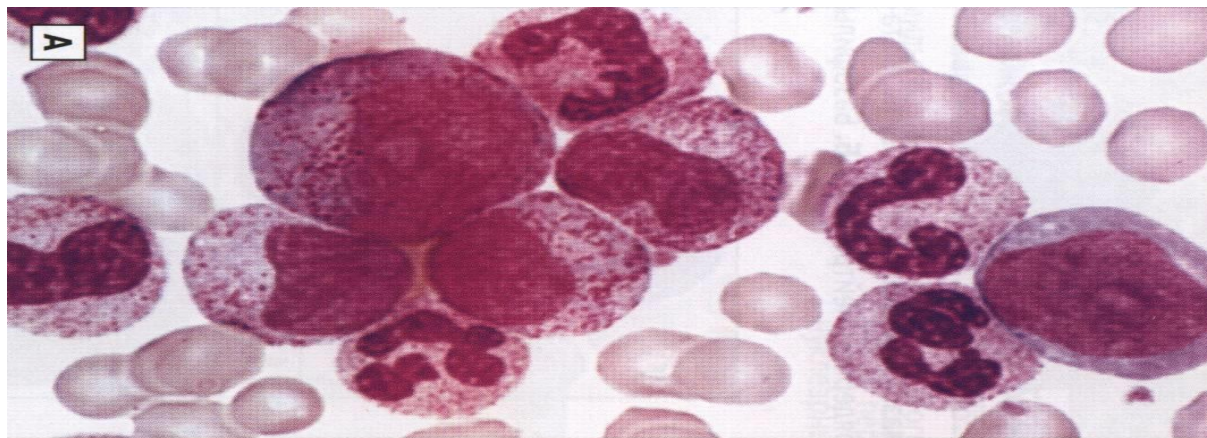
- 1) *хронічний мієлолейкоз;*
- 2) *хронічний моноцитарний лейкоз;*
- 3) *еритремія;*
- 4) *хронічний лімфолейкоз;*
- 5) *мієломна хвороба;*
- 6) *макроглобулінемія Вальденстрема.*



При **хронічному мієлолейкозі** в лейкограмі збільшується кількість нейтрофільних гранулоцитів – метамієлоцитів, паличкоядерних, сегментоядерних – із зрушенням уліво до мієлоцитів та одиничних мієлобластів. Можливе підвищення кількості еозинофілів і базофілів (еозинофільний і базофільний лейкоцитоз). У типових випадках виявляється аномальна (із вкороченим довгим плечем) так звана **філадельфійська (Ph') хромосома** у всіх мієлоїдних клітинах, за виключенням Т-лімфоцитів. У термінальній стадії настає **бластна криза**, коли різко зростає вміст бластних клітин мієлобластів, потім недиференційованих бластів.



Хронічний
мієлолейкоз:
бластна криза.

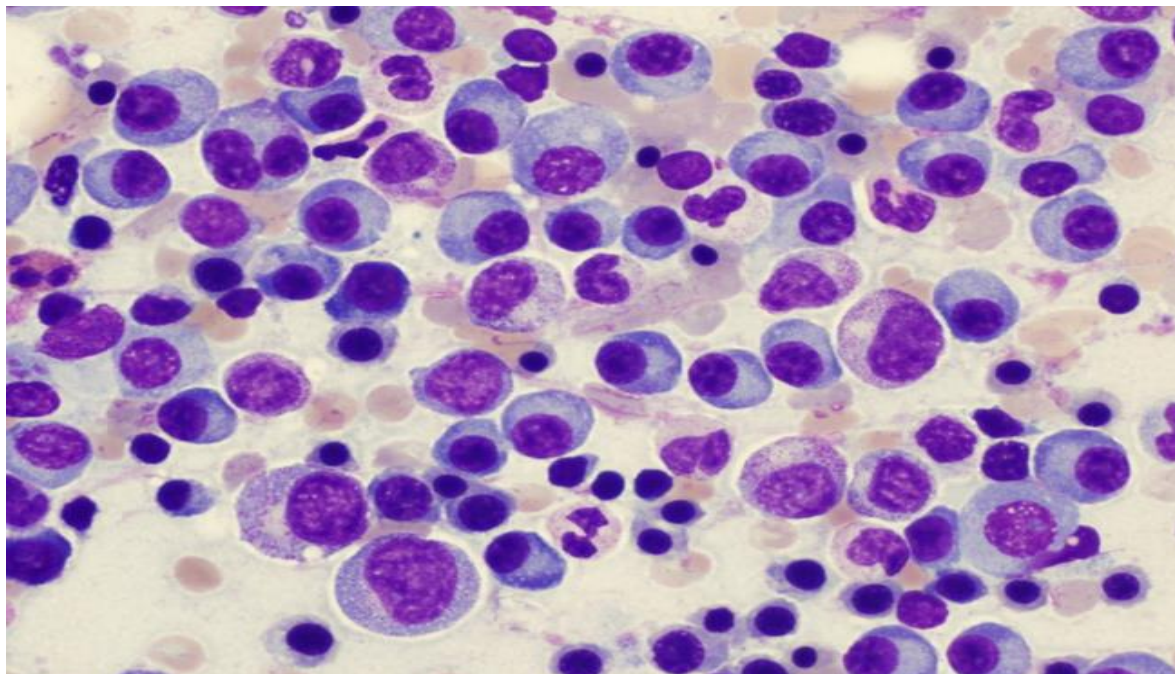


Хронічний мієлолейкоз: мазки крові (А, Б).
Мієлобласт, промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити,
сегментоядерні и паличкоядерні нейтрофіли.

Мієломна хвороба, або **множинна мієлома**, застаріле – **хвороба Рустицького-Калера, плазмоцитома, плазмоклітинна мієлома** – захворювання, що характеризується пухлинним розростанням плазматичних клітин (В-клітин) кісткового мозку. Захворювання тривалий час може не викликати скарг, супроводжуючись упродовж років лише підвищеним ШОЕ. У подальшому можуть з'явитися скарги на загальну слабкість, схуднення, біль у кістках. Рентгенологічно виявляють обмежені ділянки розрідження кісткової тканини, особливо у плоских кістках черепа, груднини, ребрах та тазу. У пізнішій стадії ураження кісток може ускладнитися переломами ребер, хребта. У всіх хворих по мірі прогресування хвороби розвивається анемія, причому прямої залежності між її ступенем та величиною кісткових уражень немає. Можлива лейкопенія.

У сироватці крові збільшений вміст загального білка до 100-120 г/л за рахунок появи крупнодисперсного парапротеїну, який виробляється плазматичними клітинами. Цей білок може виділятися із сечею (**білок Бенс-Джонса**).

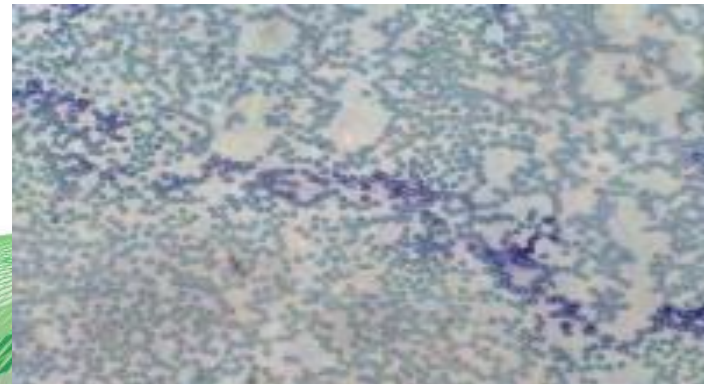
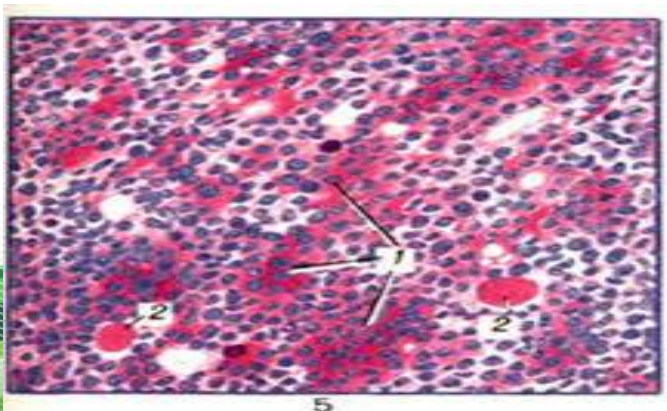
Серйозне ускладнення хвороби – ураження нирок (мієломна нирка, амілоїдоз).



Мієломна хвороба

Макроглобулінемія Вальденстрема – одна з форм злоякісних моноклональних гаммапатій, що супроводжується секрецією злоякісними плазматичними клітинами високомолекулярного і дуже вузького білка, так званого макроглобуліна Вальденстрема, що відноситься до імуноглобулінів класу М (IgM).

При макроглобулінемії Вальденстрема характерні: значне підвищення в'язкості крові зі схильністю до утворення тромбозів порушення обміну кальцію і фосфору внаслідок зв'язування іонів кальцію з макроглобуліном розвиток остеопорозу і схильність до переломів кісток, болю в м'язах, кістках, парапротеїнурії (виділення аномального парапротеїна з сечею) і розвиток канальцевої нефропатії і ниркової недостатності, зниження імунітету.



Загальні порушення в організмі при лейкозах

проявляються у вигляді ряду синдромів:

1

Анемічний синдром. Пов'язаний з пригніченням еритроїдного паростка кісткового мозку.

2

Геморагічний синдром. Обумовлений зниженням продукції тромбоцитів.

3

Інфекційний синдром. Причина – функціональна неповноцінність лейкоцинів лейкоцитів (зниження здібності до фагоцитозу, порушення ферментативного гомеостазу та ін.).

4

Метастатичний синдром. Проявляється порушенням функції різних органів і систем внаслідок появи в них лейкоцинів інфільтратів.

5

Інтоксикаційний синдром. Пов'язаний із наводненням організму нуклеопротеїдами – токсичними продуктами, що утворюються при загибелі лейкоцинів клітин.

Дякую за увагу!