**1.1 Оцінювання загального аналізу крові**

Стандартно кров для гематологічних досліджень забирають уранці між 7-ю і 10-ю годинами натщесерце після 8-годинного голодування. Проміжок часу між забиранням крові й проведенням досліджень повинен бути мінімальним, тому що після тривалого проміжку можуть збільшуватися розміри еритроцитів (унаслідок набухання), знижуватися швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), відбуватися агрегація тромбоцитів, змінюватися ядра лейкоцитів, що призводить до труднощів їх дифе-ренціювання.

На результати гематологічних досліджень можуть впливати фактори, пов’язані з індивідуальними особливос-тями та фізіологічним станом організму пацієнта. Зміни складу крові виявляють не лише під час розвитку захворювання. Вони залежать від віку, статі, паління й вживання алкоголю, дієти, менструального циклу, вагіт-ності, емоційного стану, фізичного навантаження, прий-мання фармакологічних препаратів тощо.

Для підрахування та аналізування клітин крові застосовують як мануальні мікроскопічні методи, так і гематологічні лічильники різного рівня автоматизації. За останні роки істотно розвинулися технології й прилади для автоматичного дослідження клітин на принципі проточної цитометрії.

Електронні лічильники визначають не лише кіль-кість клітин, а й інші гематологічні показники, можуть швидко аналізувати багато проб крові та мінімізують технічні помилки, типові для мануальних підрахунків, тому що прилад враховує значно більшу кількість клітин.

**1.2 Оцінювання рівня гемоглобіну й еритроцитів, еритроцитарні індекси**

***Гемоглобін (Hb, hemoglobin)*** − один із основних параметрів оцінювання еритропоезу. Кількість гемоглобіну в крові відображає її кисневу ємність. У здорової дорослої людини є декілька видів гемоглобіну (гемоглобін А1, А2, А3 і F). Гемоглобін А1 становить 96–99 % його загальної кількості. За певних варіантів уродженої патології (гемо-глобінозів) у людини можуть бути й інші (патологічні) різновиди гемоглобіну (понад 200).

*Референтні значення:* 130–160 г/л для чоловіків; 120–140 г/л для жінок. Зниження вмісту гемоглобіну − характерна ознака анемій різної етіології. Концентрація гемоглобіну підвищується при еритремії (поліцитемії) й симптоматичних реактивних еритроцитозах (дегідратації, нестримному блю-ванні, поліурії, діареї та ін.).

***Гематокрит (Ht)*** – це показник співвідношення об’єму формених елементів крові до загального об’єму крові, його визначають у відсотках або як індекс.

*Референтні значення:* для чоловіків – 38–49 %; для жінок – 33–46 %. Показник гематокрита вирішальний для оцінювання ступеня анемії, при якій він зазвичай зниже-ний, іноді до істотних значень (20–25 %). Підвищення гематокрита (55–65 % і вище) характерне для еритремії, менш різке збільшення (50–55 %) − для симптоматичних еритроцитозів, супутніх уроджених вад серця, легеневої недостатності, певних гемоглобінопатій.

***Еритроцити (RBC, red blood cells)*** становлять ос-новну масу формених елементів крові. Зрілі еритроцити людини двояковгнутої форми й не мають ядра, що збіль-шує поверхню зіткнення гемоглобіну з плазмою та полег-шує перенесення кисню й вуглекислоти.

*Референтні значення:* для чоловіків − 4,0–5,0 × 1012/л; для жінок − 3,7–4,7 × 1012/л. Кількість еритроцитів зни-жується при анеміях, збільшенні об’єму циркулюючої крові (під час вагітності, гіпергідратації, гіперпротеїнемії). Підвищення кількості еритроцитів (еритроцитоз) може бути первинним (еритремією) та вторинним. Справжня поліцитемія (хвороба Вакеза) належить до групи мієло-проліферативних захворювань, що зазвичай протікають водночас із проліферацією й інших паростків крово-творення (лейкоцитозом і тромбоцитозом). Їх діагностують за допомогою трепанобіопсії кісткового мозку. Вторинні (симптоматичні, реактивні) еритроцитози можуть бути абсолютними й відносними.

1. Абсолютні:

− внаслідок гіпоксії (хронічного захворювання легень, синдрому Піквіка, ішемічної хвороби серця, урод-жених «синіх» вад серця, перебування в горах, фізичного навантаження);

− гіперпродукування еритропоетину (рак нирок, гідронефроз, сімейний доброякісний еритроцитоз, полікіс-тоз нирок);

− надлишок гормонів: андрогенів, адренокортико-стероїдів (феохромоцитома, синдром Кушинга, гіперальдо-стеронізм).

2. Відносні – гемоконцентрації (внаслідок стресу, дегідратації).

За допомогою гематологічних аналізаторів можна визначити різні еритроцитарні індекси, що дають можли-вість кількісно охарактеризувати середній об’єм еритро-цитів, ступінь їх насичення гемоглобіном, анізоцитоз. За допомогою мікроскопічного дослідження визначають як показники концентрації гемоглобіну й загальну кількість еритроцитів, так і стан еритропоезу дослідженням мор-фології еритроцитів.

***Середній корпускулярний об’єм еритроцитів (MCV, mean corpuscular volume)*** вимірюють у кубічних мікронах (мкм3) або фемтолітрах (фл) за допомогою геманалізатора.

*Референтні значення MCV:* для чоловіків – 80–94 фл, для жінок – 81–99 фл. За допомогою мікроскопії визна-чають діаметр, норма якого в середньому становить 7,2–7,5 мкм. Діаметр еритроцитів (MCV) − важливий показник для диференціальної діагностики анемій:

− мікроцитарних (переважання в мазках крові еритроцитів малого діаметра − 5,0–6,5 мкм (MCV менший ніж 80 фл). Це ознака спадкового сфероцитозу, залізо-дефіцитної анемії, анемії хронічних захворювань);

− макроцитарних (наявність у мазках крові еритро-цитів діаметром, більшим за 7,7 мкм (MCV більший ніж 100 фл). Це ознака макроцитарних анемій (дефіциту віта-міну В12 і фолієвої кислоти). Варто пам’ятати, що незалежно від наявності ознак анемії макроцитоз діаг-ностують при багатьох захворюваннях печінки, алкого-лізмі, злоякісних новоутвореннях, зниженні функції щито-подібної залози, мієлопроліферативних захворюваннях, після спленектомії та ін);

− нормоцитарних (7,2–7,5 мкм (MCV 80–100 фл), типових для апластичної, гемолітичної анемій, анемії під час хронічних захворювань.

***Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH, mean corpuscular hemoglobin)*** характеризує середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті в абсолютних одини-цях. Визначення цього показника ґрунтується на визна-ченні загального гемоглобіну й співвідношенні цієї вели-чини до кількості еритроцитів, результат вимірюють у пікограмах (пг).

*Референтні значення* становлять 27–31 пг.

МСН можна співставляти з ***кольоровим показни-ком***, що визначають за допомогою мікроскопії. Норма − 0,86–1,05. На змінах кольорового показника (МСН) базується класифікація анемій на:

– нормохромні (КП − 0,86–1,05, МСН – 27–31 пг), діагностовувані при апластичній, гемолітичній анемії, анемії хронічних захворювань;

– гіпохромні (КП менший за 0,85, МСН менший ніж 27 пг), обумовлені низьким насиченням еритроцитів гемо-глобіном і характерні для численних залізодефіцитних анемій, а також для таласемії, свинцевого отруєння й певних спадкових гемолітичних анемій, анемій хронічних захворювань;

− гіперхромні (КП більший за 1,06, МСН – по-над 31 пг), обумовлені підвищенням насичення еритроцитів гемоглобіном і характерні для захворювань та станів із дефіцитом вітаміну В12 і фолієвої кислоти (анемій Аддісона – Бірмера, хронічних захворювань шлунка й кишечника, алкоголізму, вагітності).

***Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС, mean corpuscular hemoglobin concentration).*** Два останні індекси відрізняються тим, що МСН свідчить про масу гемоглобіну в одному еритроциті, його вимірюють у частках грама (пікограмах). МСНС − це концентрація гемоглобіну в одному еритроциті, тобто співвідношення вмісту гемоглобіну до обсягу клітини. Він відображає насичення еритроцита гемоглобіном.

*Референтні значення МСНС* − 32–38 г/л або %. МСНС не залежить від клітинного обсягу (на відміну від MCH) та є чутливим показником порушення процесів ут-ворення гемоглобіну.

***Розподіл еритроцитів за обсягом, анізоцитоз (RDW, red cell distribution width)*** розраховують як кое-фіцієнт варіювання середнього обсягу еритроцитів (*рефе-рентні значення −* 11,5–14,5 %). Анізоцитоз – це збіль-шення показника RDW. Також анізоцитоз виявляють підчас мікроскопічного дослідження визначенням у перифе-ричній крові еритроцитів різного діаметра, що зазвичай свідчить про наявність в організмі як патологічно зміненого, так і нормального пулу еритроцитів. Анізоцитоз характерний для залізодефіцитної, гіпопластичної анемій, пароксизмальної нічної гемоглобінурії, мієлопроліферати-вних захворювань, таласемії, під час яких наявні як мікро-цити, так і нормоцити, а також макроцити.

За допомогою ***мікроскопічного дослідження*** мож-ливо визначити зміну морфології еритроцитів. Наявність в еритроцитах тілець Жоллі типова для анемій, зумовлених дефіцитом вітаміну В12 і фолієвої кислоти, а також для стану після видалення селезінки. Кільця Кебота з’яв-ляються при тяжкому перебігу В12- і фолієво-дефіцитної анемій, поліцитемії й отруєннях солями важких металів. Тільця Гейнца – Ерліха свідчать про деструкцію гемо-глобіну, що призводить до пошкодження мембрани ери-троцита та посилення його гемолізу в селезінці. Базо-фільну зернистість (пунктацію) еритроцитів виявляють при інтоксикації свинцем або важкими металами, тала-семії, алкогольній інтоксикації, цитотоксичній дії лік-арських препаратів, тяжких анеміях. Кількість сидерозних (залізовмісних) гранул збільшується при гемолітичній, сидеробластній анеміях, після спленектомії.

***Ретикулоцити*** – молоді еритроцити, утворені піс-ля втрачання ядер нормобластами. У нормі в периферичній крові 0,2–1 % ретикулоцитів. Для підрахування ретикуло-цитів використовують гематологічні аналізатори, що да-ють можливість визначити відносну й абсолютну кількос-ті ретикулоцитів, індекс дозрівання ретикулоцитів, об’ємні показники: MCVr (Mean Cell Volume Reticulocytes) – середній об’єм ретикулоцитів (фл); MSRV (Mean Sphered Reticulocyte Volume) – середній об’єм сферичних ретикулоцитів (фл).

Ретикулоцити досліджують для:

 оцінювання активності еритропоезу при станах із гемолізом або крововтратою;

 визначення порушення регенераторної здатності кісткового мозку при дефіциті заліза, вітамінів В12, В6, фолатів, міді й моніторення відповідної терапії;

 оцінювання стану еритропоезу впродовж лікуван-ня еритропоетином;

 оцінювання здатності кісткового мозку до регене-рації після цитотоксичної терапії та трансплантації стовбурових клітин;

 оцінювання відновлення синтезу еритропоетину після трансплантації нирки;

 контролювання приймання допінгу (еритропоети-ну) в спортсменів.

Гіпо- або норморегенераторні форми діагностують при апластичній і залізодефіцитній анеміях, мієло-диспластичному синдромі та анемії хронічних захворювань.

Гіперрегенераторні форми з високим рівнем ретику-лоцитозу типові для гемолітичних анемій, гострої постгеморагічної анемії.

**1.3 Оцінювання рівня тромбоцитів,**

**тромбоцитарні індекси**

***Тромбоцити (PLT, platelets)*** – формені елементи крові, що беруть участь у гемостазі. Тромбоцити – дрібні без’ядерні клітини овальної чи круглої форми діаметром 2–4 мкм.

*Референтні значення:* для мануального методу – 180–320 × 109/л, а для автоматичного залежать від типу аналізатора. Геморагічний синдром може розвиватися після зниження рівня тромбоцитів у крові до значень, менших за 50 × 109/л.

***Тромбоцитарні індекси***

Середній об’єм тромбоцитів (***MPV – mean platelet volume***) визначають у фемтолітрах (фл) або кубічних мікронах (мкм3). У нормі цей показник становить від 7,4 до 10,4 фл.

Розподіл тромбоцитів за обсягом (***PDW – platelet distribution width***) вимірюють у відсотках. Він кількісно відображає гетерогенність популяції цих клітин за розмірами (ступінь анізоцитозу тромбоцитів). Норма цього показника − 10–20 %.

Тромбокрит (***PCT – platelet crit***) − параметр частки обсягу нерозведеної крові, що становлять тромбоцити. Аналогічно до гематокриту його вимірюють у відсотках. Норма тромбокриту − 0,15–0,40 %.

Розвиток *тромбоцитозу* (зростання кількості тром-боцитів до більшої ніж 320 × 109/л) зумовлений:

1) реактивного – істотною крововтратою, гострим гемолізом, спленектомією, ревматоїдним артритом, злоякісними новоутвореннями, виразковим колітом тощо);

2) пухлинного – мієлопроліферативними захворю-ваннями (есенційною тромбоцитопенією, гострою мега-каріоцитарною лейкемією, остеомієлофіброзом, хронічною мієлоцитарною лейкемією, справжньою поліцитемією).

*Тромбоцитопенії* – це захворювання або синдроми, при яких кількість тромбоцитів знижена. Тромбоцитопенія є наслідком недостатнього утворення, підвищеного руйну-вання чи споживання тромбоцитів.

Розрізняють спадкові й набуті тромбоцитопенії. Набуті можуть проявлятися при гіперспленізмі, інфекцій-них захворюваннях, хронічній інтоксикації будь-якого ге-незу, гіпер- і метапластичних ураженнях кісткового мозку, променевій та цитотоксичній терапії водночас із гемо-рагічним синдромом.

Серед набутих тромбоцитопеній найбільш поши-рені імунні й автоімунні форми. Найвідоміше захворювання цієї групи – імунна тромбоцитопенія (або ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура). Антитіла при імунній тромбоцитопенії виробляються проти незмінених тромбоцитарних антигенів, тобто їх продукування спричи-нене не змінами антигенної структури тромбоцитів, а порушеннями толерантності імунної системи хворого до власних антигенів. Найчастіше автоантитіла спрямовані проти основних і найбільш імуногенних білків тромбо-цитів – комплексу мембранних глікопротеїдів (GP II b–ІІІ а й GP I b). Тромбоцитопенія розвивається за автоімунним механізмом і при інших патологіях, таких як системний червоний вовчак та лімфопроліферативні захворювання.

*Тромбоцитопатії* – велика група захворювань і синдромів, що базуються на порушеннях гемостазу й обумовлені якісною неповноцінністю або дисфункцією тромбоцитів. Патогенез тромбоцитопатій вивчений недос-татньо. Зменшення тривалості життя тромбоцитів можна пояснити дефектом структури їх мембрани або енергетики клітини, спричиненого дефіцитом ферментів. Диферен-ціальна діагностика цих форм дуже складна, тому що основне й чи не єдине підтвердження спадкової патології – сімейний анамнез, а показник автоімунного генезу – виявлення антитромбоцитарних антитіл. Тромбоцитопатії поділяють на спадкові та набуті. Останні розвиваються при різноманітних патогенних впливах, їх діагностують водночас із багатьма хворобами й синдромами. Набуті тромбоцитопатії розвиваються здебільшого внаслідок:

 порушення адгезивно-агрегаційної функції тром-боцитів (при уремії, цирозі печінки, пухлинах і парази-тарних захворюваннях);

 споживання й структурного ушкодження тром-боцитів (ДВЗ-синдрому);

 блокування тромбоцитів протеїнами (парапротеї-немічних гемобластозів).

**1.4 Оцінювання рівня лейкоцитів,**

**зміни лейкоцитарної формули**

***Лейкоцити (WBC, white blood cells)*** – клітини крові, що утворюються в кістковому мозку й лімфатичних вузлах. Основна функція лейкоцитів − захист організму від чужорідних агентів. Підраховують лейкоцити візуально або за допомогою гематологічних аналізаторів. *Референтні значення* – 4,0–9,0 × 109/л.

Лейкоцитоз − збільшення загальної кількості лейкоцитів до понад 9,0 × 109/л. Лейкоцитоз може бути нейтрофільним, еозинофільним, моноцитарним, рідко внаслідок збільшення іншого виду клітин. Іноді лей-коцитоз діагностують у здорових людей, наприклад:

 після вживання їжі, особливо багатої білком;

 після значного фізичного навантаження;

 під час вираженого психоемоційного напруження;

 після перегрівання чи переохолодження.

*Лейкоцитоз* переважно свідчить про задовільну реактивність системи кістковомозкового кровотворення у відповідь на дію зовнішніх і внутрішніх стимуляторів лейкопоезу, хоча потрібно враховувати й можливість судинних реакцій, перерозподіл кровотоку, зміни проник-ності ендотелію, а також проліферацію паростків крово-творення при лейкозах. Найбільш виражений лейкоцитоз при хронічних і гострих лейкозах, гнійних захворюваннях внутрішніх органів (абсцесах, гангренах та ін.).

*Лейкопенія* – зменшення кількості лейкоцитів до нижчої за 4,0 × 109/л. Лейкопенія зумовлена пригніченням лейкопоезу в кровотворних органах. Її діагностують при багатьох патологічних станах:

1) вірусних інфекціях (грипі, кірі, краснусі, ві-русному гепатиті, СНІДі та ін.);

2) певних бактеріальних (черевному тифі, паратифі, бруцельозі та ін.), рикетсійних (висипному тифі, рикетсіозі тощо) і протозойних (малярії та ін.) інфекціях;

3) усіх видах генералізованих інфекцій (септицемії, міліарному туберкульозі тощо);

4) гіпоплазії й аплазії кісткового мозку (наприклад, при апластичній і гіпопластичній анеміях, дії на організм іонізувального випромінювання та ін.);

5) побічній дії цитостатичних препаратів, антибіо-тиків, сульфаніламідів, нестероїдних протизапальних препаратів, тиреостатиків і певних інших медикаментів;

6) агранулоцитозі з вираженим зменшенням або зникненням із периферичної крові гранулоцитів (ней-трофілів) та інших станах.

***Лейкоцитарна формула*** – відсоткове співвідношення різних видів лейкоцитів у мазку крові. Зміни лейко-цитарної формули типові для багатьох захворювань і часто неспецифічні.

*Лейкемоїдні реакції* – зміни крові реактивного характеру, що нагадують лейкози за морфологією клітин або ступенем збільшення кількості лейкоцитів.

*Нейтрофіли.* Нормальні показники сегментоядерних нейтрофілів становлять 47–72 %, паличкоядерних − 1–4 %. За допомогою фагоцитозу нейтрофіли захищають організм від інфекцій.

*Нейтрофільоз* (нейтрофілія) – збільшення вмісту нейтрофілів до вищого за 8,0 × 109/л – розвивається при:

1) гострих бактеріальних інфекціях: пневмонії, ангіні, холециститі, скарлатині, менінгіті, абсцесі, холері, перитоніті, сепсисі, остеомієліті;

2) запаленнях і некрозах тканин: опіках, інфарктах міокарда, злоякісних пухлинах із розпадом, гангренах, вузликових періартеріїтах, нападах ревматизму;

3) інтоксикаціях: діабетичному ацидозі, уремії, подагрі, синдромі Кушинга, еклампсії;

4) дії лікарських препаратів;

5) мієлопроліферативних захворюваннях: хронічній мієлоцитарній лейкемії, справжній поліцитемії, остеоміє-лофіброзі.

*Нейтропенія* – вміст нейтрофілів у крові, нижчий ніж 1,5 × 109/л. Нейтропенія розвивається при таких станах:

1) бактеріальних інфекціях: тифі, паратифі, бруце-льозі, туберкульозі, підгострому бактеріальному ендокар-диті;

2) вірусних інфекціях: грипі, корі, краснусі, гепатиті;

3) мієлотоксичних впливах: цитостатиків, імуносуп-ресантів, іонізувального випромінювання, недостатності вітаміну В12 і фолієвої кислоти, гострих лейкозів, аплас-тичної анемії;

4) імунних реакціях на медикаменти, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, посттрансфузійні реакції;

5) анафілактичному шоці, спленомегалії.

*Агранулоцитоз* – різке зменшення кількості грану-лоцитів у периферичній крові до нижчої за 0,5 × 109/л, що спричиняє розвиток бактеріальних ускладнень. За меха-нізмом виникнення розрізняють мієлотоксичний та імун-ний агранулоцитози. Мієлотоксичний агранулоцитоз, що розвивається внаслідок дії цитостатичних факторів, поєднується з лейкопенією, тромбоцитопенією й нерідко з анемією (тобто панцитопенією). Імунний агранулоцитоз буває переважно двох типів – гаптеновим та автоімунним.

***Еозинофіли*** – клітини, що фагоцитують комплекси «антиген − антитіло». Термін *еозинофілія* означає підви-щення кількості еозинофілів у крові до більшої ніж 5 % (> 0,4 × 109/л), що насамперед відбувається при атопічній алергії й паразитарних захворюваннях. Для з’ясування причини еозинофілії важливе значення має дослідження калу на кишкові паразити, особливо в ендемічних районах. Алергію більш точно, порівнюючи зі шкірними пробами, визначають за рівнем сироваткового IgE. При певних станах (фібропластичному паріетальному ендокардиті, вузликовому періартеріїті, лімфомі Ходжкіна) можуть проявлятися гіпереозинофільні лейкемоїдні реакції на еозинофільну гіперплазію кісткового мозку й інфіль-трацію еозинофілами тканин.

*Еозинопенія* – зменшення вмісту еозинофілів до нижчого ніж 1 % (< 0,05 × 109/л) – здебільшого зумовлена посиленням адренокортикоїдної активності, що призво-дить до затримки еозинофілів у кістковому мозку. Її переважно діагностують під час початкової фази ін-фекційно-токсичного процесу. Еозинофілів у крові немає на першому етапі запального процесу, при важких гнійних інфекціях, шоці, стресі, еклампсії, інтоксикаціях різними хімічними сполуками, важкими металами й під час пологів.

***Базофіли*** – клітини крові з грубими лілово-синіми гранулами в цитоплазмі. *Базофілія* – рівень базофілів у крові, вищий за 1 % (> 0,2 × 109/л). Захворювання та стани, при яких можлива базофілія:

 алергічні реакції на їжу, ліки, введення чужорід-ного білка;

 хронічна мієлоцитарна лейкемія, остеомієлофіброз, еритремія;

 хронічний виразковий коліт;

 лімфома Ходжкіна;

 лікування естрогенами;

 гіпофункція щитоподібної залози.

*Базопенія* – зменшення вмісту базофілів у крові до нижчого за 0,5 % (< 0,01 × 109/л). Базопенію складно діагностувати через незначний вміст базофілів у нормі.

***Лімфоцити*** − основні клітинні елементи імунної системи − утворюються в кістковому мозку, активно функціонують у лімфоїдній тканині. Нормальні показники лімфоцитів − 18–38 %.

Основні причини *лімфоцитозу*:

− вірусна інфекція;

− цитомегаловірусна інфекція;

− інфекційний мононуклеоз;

− хронічна лімфоцитарна лейкемія;

− гострий вірусний гепатит;

− макроглобулінемія Вальденстрема.

Причинами розвитку *лімфопенії* вважають панцито-пенію, приймання кортикостероїдів, тяжкі вірусні захво-рювання, злоякісні пухлини, ниркову недостатність.

***Моноцити*** утворюються в кістковому мозку з моно-бластів, належать до системи фагоцитувальних мононук-леарів. *Моноцитоз* – кількість моноцитів у крові, вищу за 11 % (> 0,8 × 109/л), – діагностують при туберкульозі, септичних ендокардитах, сепсисі, системному васкуліті.

*Моноцитопенія* – кількість моноцитів, нижча ніж 3 % (< 0,09 × 109/л), – типова для гіпоплазії кровотворення.

**РОЗДІЛ 2**

**АНЕМІЇ**

*Анемія* − стан, під час якого знижується концентрація гемоглобіну та еритроцитів. Зрілі еритроцити повністю наси-чені гемоглобіном, а зниження кількості еритроцитів означає й зниження вмісту гемоглобіну.

Поширені дві основні класифікації анемій, одна з яких базується на аналізі патогенезу, а інша – на мор-фологічних критеріях.

**Класифікація анемій за патогенезом**

*1 Анемії внаслідок крововтрати:*

а) гостра постгеморагічна анемія;

б) хронічна постгеморагічна анемія.

*2 Анемії внаслідок порушення утворення еритроцитів і гемоглобіну:*

а) залізодефіцитна анемія;

б) анемії, спричинені порушенням синтезу або утилізування ДНК і РНК (мегалобластні анемії):

1) В12-дефіцитна анемія;

2) фолієводефіцитна анемія;

в) анемії, спричинені порушенням синтезу чи утилізування порфіринів (сидероахрестичні анемії);

г) анемії, спричинені пригніченням проліферу-вання клітин кісткового мозку (апластичні анемії);

ґ) анемії хронічних захворювань.

*3 Анемії внаслідок посиленого руйнування еритроци-тів (гемолітичні анемії):*

а) спадкові:

1) пов’язані з порушенням структури мембрани еритроцитів:

– мікросфероцитарна анемія Мінковського – Шоффара;

– уроджений еліпсоцитоз (овалоцитоз);

– абеталіпопротеїнемія (синдром Бассена – Корнцвейга);

– уроджений стоматоцитоз;

2) пов’язані з дефіцитом ферментів у еритроцитах (недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази);

3) пов’язані з порушенням синтезу гемоглобіну (гемоглобінопатія):

– серпоподібноклітинна анемія;

− таласемія;

б) набуті:

1) імунні:

– ізоімунні (гемолітична хвороба новонародже-них);

− автоімунні:

 автоімунна гемолітична анемія, спри-чинена неповними тепловими аглютині-нами;

 автоімунна гемолітична анемія, спричинена повними холодовими аглютині-нами (холодова гемаглютинінова хвороба);

 автоімунні гемолітичні анемії, спричи-нені тепловими гемолізинами;

 пароксизмальна холодова гемогло-бінурія з двофазними гемолізинами (анемія Доната – Ландштейнера);

2) гемолітичні анемії, пов’язані з прийманням ліків;

3) травматичні (мікроангіопатичні) гемолітичні анемії;

4) патологічна взаємодія з активованим компле-ментом (пароксизмальна нічна гемоглобінурія);

5) гемолітична анемія, спричинена токсинами;

6) гемолітична анемія, пов’язана з паразитарними інвазіями;

7) гіперспленізм.

*4 Порфірії:*

а) еритропоетична;

б) печінкова.

Алгоритм проведення диференціальної діагностики анемій наведений на рисунку 1.

Примітка. 1 – захворювання кісткового мозку (інфільтрація, аплазія), запалення, автоімунні захворювання, хронічна хвороба нирок, хронічні ендокринні захворювання, апластична анемія; 2 – залізодефіцитна анемія, анемія хронічного захворювання, таласемія, сидеробластна анемія; 3 – В12- і фолієводефіцитні анемії, приймання медикаментів, алкоголю, гіпотиреоїдизм, мієлодиспластичний синдром



Рисунок 1 – **Алгоритм диференціальної діагностики анемій**

**2.1 Гіперрегенераторні анемії**

***Гостра постгеморагічна анемія*** – стан, що розвивається внаслідок швидкого втрачання значного об’єму крові. Незалежно від патогенезу захворювання при гострій постгеморагічній анемії починають діяти фізіо-логічні механізми, спрямовані на відновлення об’єму циркулюючої крові, що демонструють лабораторні по-казники. Зміни картини крові відбуваються за фазами (у певній послідовності) відповідно до початку дії різних механізмів компенсування.

Під час першої фази (1–2 дні) спазмуються перифе-ричні судини, знижується обсяг судинного русла й надходження крові в системну циркуляцію з депо. Незважаючи на значне зменшення маси еритроцитів, це призводить до наближення вмісту гемоглобіну й ери-троцитів після крововтрати до початкового, тому не-можливо визначити справжній ступінь анемізації. Фік-сують лише певне збільшення кількості тромбоцитів і лейкоцитів зі зсувом лейкоцитарної формули вліво. У другій фазі розвивається гемодилюція – надходження в кровоносну систему тканинної рідини, внаслідок якого відновлюється об’єм циркулюючої плазми. Показники гемоглобіну й еритроцитів прогресивно та рівномірно знижуються без зниження кольорового показника. Саме в цій фазі розвивається анемія нормохромного нормо-цитарного характеру. Через 3–5 днів після кровотечі починається ретикулоцитоз (третя фаза) із різким збільшенням фракції незрілих ретикулоцитів. Упродовж активного еритропоезу вона відображає регенераторну здат-ність кісткового мозку, що стає максимальною до 7–10-го дня; лейкоцитоз може зберігатися на рівні 12–20 × 109/л із ядерним зсувом уліво. Поява полі-хроматофільних макроцитів призводить до збільшення MCV, тому анемія може стати макроцитарною нормохромною.

Після припинення кровотечі кількість рети-кулоцитів нормалізується через 2–3 тижні. Ретикулоцитоз може свідчити про кровотечу, що триває. Безпосередньо після кровотечі може розвиватися тромбоцитопенія, але через кілька годин виникають тромбоцитоз і лейкоцитоз. Мінімальна крововтрата, небезпечна для людини, – 500 мл. Швидка крововтрата 1/4 загального об’єму крові може спричинити шок, а втрата половини об’єму крові не сумісна з життям.

***Гемолітичні анемії*** – велика гетерогенна група анемій, спричинених патологічним передчасним руй-нуванням еритроцитів у кровоносних судинах чи клітинах ретикулогістіоцитарної системи, внаслідок якого руй-нування еритроцитів переважає над їх утворенням. Поява патологічного гемолізу пов’язана зі спадковими чи набутими змінами будови й функцій еритроцитів або впливом на нормальні еритроцити певних зовнішніх чинників, що зумовлюють їх руйнування. Аналіз крові при гемолітичних анеміях фіксує зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів. Анемія характеризується нормальними показниками MCV, МСН і МСНС. Кількість ретикулоцитів підвищується. При гемолітичній анемії гемоліз різко про-гресує, тому в крові збільшується вміст вільного білі-рубіну, посилюється його екскреція в жовч, порушуючи її колоїдну стабільність, і виникають передумови для роз-витку холелітіазу. Цінний показник гемолізу − вміст гапто-глобіну: чим інтенсивніший гемоліз, тим більше вит-рачається гаптоглобіну; водночас його витрата перевищує синтетичну здатність печінки (гаптоглобін синтезується в печінці, належить до класу α-2-глобулінів), тому вміст гаптоглобіну різко знижується, що фіксують насамперед при гемолізі. У сечі виявляють вільний гемоглобін, а через кілька діб – гемосидерин.

**2.2 Гіпорегенераторні та норморегенераторні анемії**

***Залізодефіцитна анемія*** − найпоширеніша анемія (80 % усіх анемій). До розвитку залізодефіцитної анемії призводить дефіцит заліза, що надходить із їжею, підвищена потреба в залізі або підвищене його втрачання. Найчастіше залізодефіцитну анемію діагностують у вагітних, жінок репродуктивного віку, дітей.

*Причини недостатності заліза.* Хронічна кровотеча зменшує запаси заліза через активацію біосинтезу гемо-глобіну. Водночас проявляється гіпохромна мікроцитарна анемія. Недостатність заліза може розвинутися й унаслідок споживання продуктів, бідних залізом. У дорослих недос-татність заліза проходить субклінічно та не завжди призво-дить до розвитку анемії. Наприклад, 5 % клінічно здорових жінок мають хронічну залізодефіцитну анемію. Часто де-фіцит заліза діагностують при мальабсорбції, вагітності, рясних менструаціях, у 40 % жінок, які займаються спортом. Це зумовлює поєднання причин: аліментарних, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії, гемолізу. За-лежно від стану еритропоетичної активності кісткового мозку розрізняють регенераторні й гіпорегенераторні стадії, а за лабораторними показниками – три ступені тяжкості залізодефіцитної анемії (наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 709 «Залізодефіцитна анемія») відповідно до вмісту гемоглобіну:

– легку (вищий ніж 110 г/л);

– середню (80–109 г/л);

– важку (нижчий за 80 г/л).

Аналіз крові при залізодефіцитній анемії фіксує зниження вмісту гемоглобіну й еритроцитів. При хронічній недостатності заліза проявляється гіпохромія, а також мікроцитоз різного ступеня (зниження показників MCV, МСН і МСНС). При вираженій анемії можуть діагностувати анізоцитоз (показник RDW збільшений) та пойкілоцитоз. Мікроцити в разі недостатності заліза потрібно диференціювати зі сфероцитами. Кількість рети-кулоцитів не змінюється при неускладнених формах залізодефіцитної анемії, але збільшується в разі одночасної крововтрати або аліментарної недостатності заліза.

***Анемія хронічних захворювань*** – часта патологія, друга за поширеністю серед усіх анемій (після залізоде-фіцитної). Вона розвивається при туберкульозі, гострих і хронічних інфекційно-запальних, онкологічних захворю-ваннях, хворобах печінки, сепсисі, ревматоїдному артриті, ішемічній хворобі серця тощо. В організмі патогенетично перерозподіляється залізо, що перебуває переважно в депо, і порушується його реутилізація внаслідок активації макрофагів. Загальний аналіз крові фіксує помірне зни-ження гемоглобіну (< 80 г/л). Показники MCV, МСН та МСНС можуть залишатися в межах норми або знижува-тися, що призводить до необхідності диференціальної діагностики із залізодефіцитною анемією.

*Основні відмінності від залізодефіцитної анемії:*

− вміст сироваткового заліза може бути в межах нормальних значень або помірно зниженим;

− підвищений вміст феритину сироватки, що свідчить про підвищений вміст заліза в депо;

− загальна залізозв’язувальна здатність сироватки залишається в межах нормальних значень чи знижується.

***Мегалобластні анемії.*** Частота цієї форми в разі звернення до гематолога становить 9–10 % усіх анемій. Мегалобластні анемії об’єднують набуті й спадкові анемії, характерна ознака яких − мегалобластний тип кровотво-рення в кістковому мозку. Виділяють мегалобластні анемії внаслідок дефіциту вітаміну В12 або фолієвої кислоти. Одночасний їх дефіцит виникає рідко, лише в разі порушення кишкового всмоктування. Найчастіше діаг-ностують ізольований дефіцит вітаміну В12.

*Причини недостатності вітаміну В12:*

1) порушення абсорбції вітаміну В12 у кишечнику – перніціозна анемія;

2) недостатнє надходження з їжею;

3) порушення всмоктування при захворюваннях тонкого кишечника (резекції, пухлині, хронічному ентери-ті, синдромі мальабсорбції);

4) конкурентне споживання внаслідок глистної інвазії мікрофлори кишечника;

5) порушення вивільнення зі зв’язку з білками;

6) аліментарна недостатність вітаміну В12 (здебіль-шого у вегетаріанців);

7) спадковий дефіцит транскобаламіну, внаслідок якого порушується доставляння вітаміну В12 до місць ви-користання й депо (виникає рідко);

8) впродовж автоімунних процесів у крові можуть з’являтися антитіла проти внутрішнього фактора Кастла.

Недостатність вітаміну В12 впродовж від 1 до 2 років призводить до збільшення MCV-еритроцитів і виникнення змін у кістковому мозку, що розглядають як еритроїдну гіперплазію й мегалобластні зміни. Анемія розвивається в периферичній крові через 6–18 місяців. Кількість еритроцитів різко знижується (до 1,0–1,5 × 109/л). Збільшення середнього об’єму еритроци-тів (MCV > 100 фл) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН > 32 пг) свідчить про макроцитарну гіперхромну анемію. За нормальних значень середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) про-являється поліхроматофілія, залишки ядерної субстанції (кільця Кебота, тільця Жоллі), базофільна пунктація. У хворих на В12-дефіцитну анемію на тлі макроцитарної гіперхромної анемії нормальна або знижена відносна кількість ретикулоцитів, проте їх абсолютний вміст незалежно від відносного завжди зменшений. Дефіцит вітаміну В12 найбільш точно діагностують за його низьким вмістом у сироватці (норма для дорослих − 148–616 пмоль/л). У клінічній практиці надійний діагностичний тест дефіциту вітаміну В12 – аналіз на ретикулоцитарний криз після введення мінімальних доз вітаміну В12 (2 мкг/день в/м). У більшості хворих зменшується кількість лейкоцитів (переважно за рахунок нейтрофілів), лейкоцитарна формула зсувається вправо – з’являються гігантські гіперсегментовані нейтрофіли, зменшується кількість еозинофілів (аж до їх зникнення), моноцитів, проявляється відносний лімфоцитоз. Приблизно в половини хворих знижується кількість тромбоцитів, іноді значно.

***Перніціозна анемія (анемія Бірмера)*** – автоімунне захворювання з утворенням антитіл до парієтальних клітин шлунка чи внутрішнього фактора Кастла. У крові фіксують макроцитарну анемію з овальними еритроцитами й мегало-бластними змінами в кістковому мозку. Після змін у кіст-ковому мозку розвивається анемія, тромбоцитопенія та лейкопенія (нейтрофілія), панцитопенія. У лабораторній діагностиці даних анемій важливе значення має тест Шилінга. Він передбачає введення вітаміну В12, міченого радіоактивним кобальтом, перорально дозою 0,5–1,0 мг. Потім хворому через 2 години вводять 1,0 мг неміченого вітаміну підшкірно або внутрішньом’язово. У здорових осіб виводяться із сечею більше ніж 8 % міченого вітаміну, а у хворих із порушеною абсорбцією вітаміну В12 – менше за 5 % (при перніціозній анемії цей показник зазвичай менший ніж 2 %). Застосовують також визначення внутрішнього фактора Кастла й антитіл до нього: антитіла до внутрішнього фактора виявляють у 50–70 % пацієнтів із перніціозною анемією. Вони високоспецифічні. Ще один тест для діагностики перніціозної анемії − визначення антитіл до парієтальних клітин: для хронічного атро-фічного гастриту й перніціозної анемії типова поява автоантитіл до парієтальних клітин шлунка. Антитіла до парієтальних клітин наявні приблизно в 90 % пацієнтів із перніціозною анемією, у менше ніж 50 % пацієнтів з атрофічним гастритом без перніціозної анемії та в 33 % хворих на тиреоїдит.

***Сидеробластна анемія*** – гіпохромна мікроцитарна гіпорегенераторна анемія внаслідок порушення утилізації внутрішньоклітинного заліза для синтезу гемоглобіну, незважаючи на нормальний чи підвищений вміст заліза в мітохондріях еритробластів. У кістковому мозку збіль-шується кількість сидеробластів – нормобластів із характерним кільцеподібним розміщенням гранул заліза навколо ядра (кільцеподібними сидеробластами). Виді-ляють спадкову й набуту форми цієї анемії. Порушення синтезу гемоглобіну спричиняє зниження його середнього вмісту в еритроциті; з’являється популяція гіпохромних мікроцитів. У пацієнтів, старших за 60 років, перебіг анемії здебільшого важкий. У кістковому мозку виникає ери-троїдна гіперплазія. Якщо зафарбувати мазок на залізо, простежуватимуться кільцеподібні сидеробласти. У си-роватці крові фіксують збільшення кількості феритину й значне збільшення вмісту сироваткового заліза з високим насиченням трансферину. Вміст ретикулоцитів знижений (гіпорегенераторна анемія). Поєднання гіпохромних мік-роцитарних клітин із нормоцитами або навіть мак-роцитами – діагностична ознака сидеробластної анемії.

***Апластична анемія*** – група уроджених і набутих захворювань, що спричиняють різке пригнічення кістково-мозкового кровотворення, гальмування процесів пролі-ферування й диференціювання клітинних елементів із розвитком глибокої панцитопенії в периферичній крові.

Для клінічної картини типові анемічний і геморагічний синдроми. У периферичній крові фіксують панцитопенію: еритроцитопенію, лейко- й тромбоцитопенію. Виражена нормохромна (MCН у межах норми) анемія (концентрація гемоглобіну може знижуватися до 20–30 г/л, кількість еритроцитів − 0,7–2,5 × 109/л) із помірним анізоцитозом (показник RDW збільшений) і тенденцією до макроцитозу (показник MCV збільшений). Вміст сироваткового заліза зазвичай підвищений із майже повним насиченням залізо-зв’язувальної здатності. ШОЕ переважно підвищується до 40–60 мм/год, а пунктат кісткового мозку дуже бідний і містить невелику кількість гемопоетичних клітин, біль-шість із яких – лімфоцити. Найважливіший метод діагностики апластичних анемій та оцінювання кістково-мозкового кровотворення при цих захворюваннях − гістологічне дослідження кровотворення за допомогою трепанобіопсії кісткового мозку, що виявляє значне переважання жирової тканини над червоним кістковим мозком.

**РОЗДІЛ 3**

**ОЦІНЮВАННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ**

**3.1. Система гемостазу**

***Гемостаз***  це сукупність механізмів підтримання в рідкому стані циркулюючої судинами крові у фізіологіч-них умовах.

*Етапи гемостазу:*

а) судинно-тромбоцитарний (первинний);

б) коагуляційний (вторинний);

в) фібриноліз.

*Елементи первинного гемостазу:*

а) судини й тканини:

1) капіляри, артеріоли, венули (спазмуються у відповідь на виділення судинозвужувальних субстанцій, таких як серотонін, адреналін, норадреналін);

2) судини великого та середнього калібрів (рефлекторний спазм);

3) ендотелій судин (неушкодженим має анти-коагуляційні властивості, а після ушкодження є потужним прокоагулянтом);

б) морфологічні елементи крові:

1) тромбоцити;

2) еритроцити;

3) лейкоцити.

*Роль тромбоцитів у гемостазі:*

 на поверхні тромбоцитів відбувається більшість реакцій плазмового гемостазу;

 адгезія  здатність активованих тромбоцитів прилипати до стінки судини на місці ушкодження;

 агрегація  здатність тромбоцитів прилипати один до одного з утворенням агрегатів.

Коагуляційний гемостаз забезпечує протеолітична активація плазмових факторів, у результаті якої з роз-чинного білка фібриногену утворюється нерозчинний фібрин. Ключова реакція гемостазу − генерування тромбіну.

*Плазмові фактори коагуляції*

**Фактор I**  фібриноген  білок, синтезований у печінці. Концентрація фібриногену в крові становить близько 2–4 г/л. Зменшення концентрації фібриногену в крові до нижчої за 1 г/л спричиняє кровотечу.

**Фактор II**  протромбін  глікопротеїд, синтезований у печінці. Для синтезу цього фактора необхідний вітамін К. У результаті впливу на нього мультиферментного комплексу протромбінази утво-рюється ключовий фермент гемостазу – тромбін, що перетворює фібриноген на фібрин.

**Фактор III**  тканинний фактор  рецепторний білок мембрани клітин, наявний в усіх органах і тканинах організму, зокрема ендотелії судин. Рецептор для VII фактора, що забезпечує активацію гемостазу.

**Фактор IV**  кальцій  бере участь в усіх етапах плазмового гемостазу.

**Фактор V**  проакцелерин  синтезується в печінці, бере участь в активації протромбіну як частина мульти-ферментного комплексу протромбінази. Внаслідок його дефіциту розвивається парагемофілія.

**Фактор VI/VII**  проконвертин/конвертин  вітамін-К-залежний білок, синтезований у печінці. Близько 1 % циркулює в крові в активній формі VII а. VII a на поверхні ушкодженого ендотелію утворює комплекс із тканинним фактором, що, у свою чергу, активує фактор X, забезпечуючи генерування тромбіну, що відіграє ключову роль у посиленні процесу згортання крові.

**Фактори VIII, IX, XI** – антигемофільні фактори. Активовані фактори VIII а і IX а становлять на фосфоліпідній поверхні мембран теназний комплекс, що утворює основний компонент протромбінази – фактор X а.

**Фактор X**  фактор Стюарта  ключовий ензим протромбінази, що трансформує протромбін у тромбін.

**Фактор XII**  фактор Хагемана  фактор контакту. Його дефіцит зазвичай клінічно не проявляється.

**Фактор XIII**  фібринстабілізувальний фактор. Утворює Д = Д зв’язок у нестабільному полімері фібрину, що стабілізує останній.

**3.2 Тести для оцінювання гемостазу**

***Тести для оцінювання***

***судинно-тромбоцитарного гемостазу***

Визначення кількості ***тромбоцитів*** застосовують як скринінгове оцінювання тромбоцитарної ланки гемо-стазу. Цей тест передбачений у панелі діагностики й контролювання перебігу ДВЗ-синдрому та має принципове значення для виявлення тромбоцитопеній, індукованих гепаринотерапією. Референтні значення кількості тром-боцитів залежать від методу підраховування. Так, якщо застосовують мануальний метод підрахування в камері Горяєва, нормальний вміст тромбоцитів у крові − 180–320 × 109/л. У разі використання гематологічних лічиль-ників, верхній діапазон норми може збільшуватися й становити 450 × 109/л або до 550 × 109/л для певних аналізаторів. Кількість тромбоцитів обов’язково потрібно визначати перед початком гепаринотерапії. Рівень тром-боцитів, нижчий за 20 × 109/л (для терапевтичних хворих) і нижчий ніж 50 × 109/л (для хірургічних), − показання для переливання тромбоцитарної маси.

Стандартизований час кровотечі за Айві − тест, що оцінює функцію первинного гемостазу. Збільшення часу кровотечі за нормальної кількості тромбоцитів свідчить про порушення їх функції (час кровотечі збільшується також після прийому аспірину й нестероїдних протиза-пальних засобів), що в подальшому потребує оцінювання агрегаційних властивостей тромбоцитів. Метод не виявляє порушень коагуляційного гемостазу та не відображає стану системи гемостазу в цілому. Нормальні результати цього тесту – швидше за 7 хвилин.

***Тести для оцінювання коагуляційного гемостазу***

Більшість лабораторних тестів для оцінювання плазмової ланки гемостазу базуються на клотінговому методі. Принцип усіх клотінгових тестів − визначення часу (їх називають хронометричними) появи фібринового згустка (clot – згусток) після додавання в плазму іонів кальцію й активатора потрібного етапу коагуляційного гемостазу.

Основні тести для оцінювання коагуляційного гемостазу:

1) протромбіновий час;

2) активований частковий тромбопластиновий час;

3) тромбіновий час;

4) визначення концентрації фібриногену;

5) визначення концентрації продуктів деградування фібрину.

***Протромбіновий час (ПЧ)*** належить до клотін-гових хронометричних тестів та оцінює зовнішній шлях активації фактора Х. Цей тест високочутливий до актив-ності факторів VII і Х. Менше ПЧ реагує на дефіцит фібри-ногену, фактора V та протромбіну. Залежить також від інгібіторів згортання, зокрема антитромбіну, проте тес-тування продовжується лише за наявності в плазмі значних концентрацій гепарину, тому ПЧ не рекомендований для контролювання лікування гепарином. Дефіцит факторів внутрішньої активації фактора Х (VIII, IX, XI, XII) цей тест не визначає.

Способи вираження ПЧ:

1) протромбіновий індекс (ПТІ) = ПЧ стандартної плазми/ПЧ хворого. Норма – 0,8–1,2. Збільшення свідчить про гіперкоагуляцію, а зменшення – про гіпокоагуляцію;

2) протромбінове відношення (ПВ) = ПЧ хворого/ ПЧ стандартної плазми. Норма – 0,94–1,1;

3) міжнародне нормалізоване відношення (MHВ), розраховуване так:

MHВ = ПВМІЧ,

де МІЧ – міжнародний індекс чутливості.

МНВ співвідносить активність тканинного фактора тварин зі стандартом тканинного фактора людини. Тера-певтичний діапазон МНВ для лікування пероральними антикоагулянтами становить 2–3.

Показання для визначення ПЧ:

− ВООЗ рекомендує застосовувати МНВ упродовж лікування непрямими антикоагулянтами. Для контролю-вання орієнтуються на терапевтичні діапазони МНВ. Так, ефективною дозою варфарину для лікування венозного тромбозу вважають ту, що збільшує МНВ до 2–3. Під час ведення хворих зі штучними клапанами серця значення МНВ повинні перебувати в діапазоні 3–4;

− ПЧ рекомендують визначати для діагностики ДВЗ-синдрому;

− ПТІ застосовують для оцінювання синтетичної функції печінки.

***Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)*** належить до групи клотінгових тестів для оціню-вання коагуляційного гемостазу й дає можливість оцінити контактний (внутрішній) шлях активації фактора X. Принцип тесту: визначають час згортання бідної тромбоцитами цит-ратної плазми за оптимальної кількості кальцію, а також контактного активатора фактора XII та імітатора фосфо-ліпідної поверхні – часткового тромбопластину. Цей тест особливо чутливий до дефіциту V, VIII і IX факторів. Референтні значення АЧТЧ установлюють у кожній кон-кретній лабораторії, що проводить дослідження.

*Показання до застосування:*

1) контролювання терапії нефракціонованим гепа-рином (НФГ). Терапевтичний рівень НФГ у крові відпо-відає 1,5–2,5-кратному збільшенню АЧТЧ, порівнюючи із середніми нормальними значеннями;

2) скринінг уродженого дефіциту факторів (особли-во, VIII, IX);

3) оцінювання ефективності замісної терапії гемофілії;

4) скринінг антифосфоліпідного синдрому.

*Фактори подовження АЧТЧ:*

1) лікування нефракціонованим гепарином;

2) дефіцит факторів VIII, IX і V. АЧТЧ подов-жується, якщо рівень факторів нижчий за 30 % від норми;

3) коагулопатія споживання;

4) наявність у крові пацієнта імунних антикоагу-лянтів та продуктів деградування фібрину (ПДФ);

5) хвороба фон Віллебранда;

6) гіпо- й дисфібриногенемії.

***Тромбіновий час*** – один із клотінгових тестів для оцінювання активності останнього етапу коагуляційного гемостазу – фібриноутворення. Метод базується на визна-ченні часу утворення фібринового згустка після додавання в цитратну плазму стандартного розчину низькоактивного тромбіну. Появу згустка фіксують за допомогою коагуло-метрів за зміною оптичної щільності.

*Показання для визначення тромбінового часу*:

1) діагностики уродженої й набутої а-/гіпо- фібриногенемій;

2) діагностики дисфібриногенеміі (порушення структури фібриногену);

3) контролювання ефективності фібринолітичної терапії (про ефективний фібриноліз свідчить подовження тромбінового більше ніж у 1,5 рази від середніх нормальних значень);

4) діагностики ДВЗ-синдрому, особливо гострих і підгострих форм (тромбіновий час прямо залежить від вмісту фібриногену й ПДФ).

*Складнощі інтерпретування:*

1) вплив лікарських препаратів (подовжується від пеніциліну та протамінсульфату);

2) фізіологічне подовження в період новонародженості;

3) подовження при гіпоальбумінемії (наприклад, у хво-рих із нефротичним синдромом). Нормалізується після до-давання до плазми людського альбуміну.

Визначення вмісту ***фібриногену****.* Кращий метод виз-начення − стандартизований клотінговий тест за Клаусом, достатньо чутливий і специфічний. Референтні значення – 2,0–4,0 г/л.

*Показання до дослідження:*

1) оцінювання рівня споживання факторів згортання при ДВЗ-синдромі;

2) оцінювання синтетичної функції печінки;

3) спадкові порушення синтезу фібриногену;

4) тромболітична терапія (у 20 % пацієнтів зни-жується фібриноген, що свідчить про відсутність реперфузії);

5) оцінювання ризику тромботичних ускладнень у пацієнтів з атеросклерозом.

Збільшення вмісту фібриногену − незалежний чинник ризику тромбозу. Гемостатичний мінімум концен-трації фібриногену – 1 г/л. Зменшення вмісту фібриногену до нижчого за цей показник може спричинити кровотечу.

Варто пам’ятати, що фібриноген − білок гострої фази. Його концентрація збільшується:

1) під час гострого запалення;

2) у післяопераційний період;

3) при злоякісних новоутвореннях.

***Продукти деградування фібриногену/фібрину***

Серед методів визначення ПДФ (продуктів деградування фібриногену/фібрину) виділяють:

1) *тести паракоагуляції*. Етаноловий і протамін-сульфатний тести якісно виявляють комплекси мономерів фібрину з ПДФ завдяки властивості комплексів мономерів фібрину й ПДФ за наявності етилового спирту чи про-тамінсульфату полімеризуватися та утворювати гель. Тести високочутливі й низькоспецифічні. Це означає, що їх позитивний результат свідчить про активацію системи тромбіноутворення та/або фібринолізу;

2) *імунологічні напівкількісні тести виявлення ПДФ*, що базуються на використанні латексних частинок (тести аглютинації латексу) або стандартних еритроцитів (реакція гемаглютинації) з адсорбованими на них антитілами до фібриногенових антигенів. Цей напівкількісний тест ви-сокочутливий до патології, пов’язаної з активацією про-цесів тромбоутворення, особливо фібринолізу. Специ-фічність тесту значно вища, порівнюючи з тестами пара-коагуляції. У здорових людей діапазон концентрації ПДФ становить 1–5 мкг/мл. Діагностичний поріг для діаг-ностики ДВЗ-синдрому – рівень, вищий за 500 мкг/мл. При тромбозах глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії рівень ПДФ зазвичай перебуває в діапазоні 5–500 мкг/мл. ПДФ зростає також під час лікування тромболітиками, при інфаркті міокарда, захворюваннях печінки;

3) *визначення рівня Д-димерів*. На сьогодні Д-димер − найбільш прийнятний діагностичний маркер розвитку ДВЗ-синдрому, а також ефективний діагностичний тест у веденні пацієнтів із підозрою на тромбоз глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії.

*Клінічне застосування визначення рівня Д-димерів:*

а) діагностика, контролювання перебігу, оцінюван-ня ефективності лікування ДВЗ-синдрому:

 Д-димер − ефективний маркер початкової стадії дисемінованого внутрішнього згортання (ДВЗ);

 Д-димер − ефективний маркер розвитку ДВЗ, передбачений водночас із ПЧ, рівнем фібриногену й кількістю тромбоцитів у ла-бораторному скринінзі ДВЗ;

 Д-димер водночас із рівнем активності антитромбіну та кількістю тромбоцитів − ефективний критерій для оцінювання перебігу ДВЗ і результативності терапії цього синдрому;

б) спростування діагнозів тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії при нормальному рівні;

в) моніторення гепаринотерапії й гепаринопрофілак-тики:

 Д-димер − прогностичний маркер для моніторення антикоагулянтної терапії гепарином усіх клінічних станів із тромбозом;

 нормалізація концентрації Д-димерів у плазмі хворих, яких лікували гепарином, свід-чить про регресію тромбозу;

 зростання Д-димерів під час лікування – показник несприятливого прогнозу.