

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ПРОГНОСТИЧНА ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ
ВИЗНАЧЕННЯ ТРОМБОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ
З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ»

Виконала: здобувачка вищої освіти ЛДм23(1,6д) 01
спеціальності 224 Технології медичної діагностики та
лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Аліна МЕТЕЛЬСЬКА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії, д.м.н., професор Ольга ЛИТВИНОВА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії, д.б.н., професор Римма ЄРЬОМЕНКО

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено дослідженню та аналізу прогностичної та діагностичної цінності визначення тромбоцитів у крові хворих з хронічними запальними процесами.

Робота викладена на 44 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (48 найменувань). Робота ілюстрована 8 таблицями та 9 рисунками.

Ключові слова: тромбоцитарні індекси, хронічний лімфоцитарний лейкоз, ревматоїдний артрит, запалення.

ANNOTATION

The qualification work is dedicated to the research and analysis of the prognostic and diagnostic value of platelet determination in the blood of patients with chronic inflammatory processes.

The work is presented on 44 pages of printed text and includes an introduction, three chapters, conclusions, and a list of references (48 sources). It is illustrated with 8 tables and 9 figures.

Keywords: platelet indices, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis, inflammation.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ.....	10
1.1 Структурні особливості та функції тромбоцитів у нормі.....	10
1.2 Основні механізми участі тромбоцитів у запальних процесах.....	13
1.3 Методи та значення дослідження тромбоцитів у контексті лабораторної діагностики запальних процесів.....	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1 Клінічна характеристика обстежених осіб.....	21
2.2 Методи обстеження хворих.....	22
2.3 Методи математичної обробки.....	25
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ.....	27
3.1 Вивчення тромбоцитарних індексів у хворих з хронічними запальними процесами.....	27
3.1.1 Вивчення тромбоцитарних індексів у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом.....	27
3.1.2 Вивчення тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ревматоїдним артритом.....	30
3.2 Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів з хронічними запальними процесами.....	33

3.2.1 Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом.....	33
3.2.2 Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ревматоїдним артритом.....	37
3.3 Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у досліджуваних хворих.....	40
3.2.1 Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом.....	40
3.2.2 Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом.....	42
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БПРП	—	Базисні протиревматичні препарати
ЗАК	—	Загальний аналіз крові
РА	—	Ревматоїдний артрит
ІТП	—	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
СЧВ	—	Системний червоний вовчак
ТІ	—	Тромбоцитарні індекси
ФНП- α	—	Фактор некрозу пухлин альфа
ХЛЛ	—	Хронічний лімфоцитарний лейкоз
ШОЕ	—	Швидкість осідання еритроцитів
CRP	—	C-reactive Protein (С-реактивний білок)
IL-6	—	Інтерлейкін-6
MPV	—	Mean Platelet Volume
PCT	—	Plateletcrit
PDW	—	Platelet Distribution Width
PLT	—	Platelet

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічні запальні процеси — це тривалі патологічні стани, які характеризуються постійним запаленням, що може тривати місяцями або навіть роками. Вони виникають внаслідок тривалої дії початкового запального агента, аутоімунних процесів, хронічного біологічного, фізіологічного або хімічного подразнення або рецидивуючих епізодів гострого запалення [1,2].

До таких захворювань належать хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) та ревматоїдний артрит (РА), які є одними з найпоширеніших серед дорослих. ХЛЛ є найчастішою формою лейкозу серед дорослого населення у Європі та Північній Америці, особливо серед осіб старшого віку. Патогенез цього захворювання складний і не до кінця з'ясований, істотне значення в якому належить розвитку хронічного запалення, яке активується прозапальними цитокінами, що походять з аномальних лімфоцитів. Ревматоїдний артрит— захворювання, що розглядається зараз як своєрідна модель хронічних запальних захворювань людини. В Україні поширеність РА становить 340 випадків на 100 тис. дорослого населення, причому хвороба вражає переважно людей працездатного віку (20-50 років), найчастіше жінок середнього віку [3,4].

Обидва захворювання характеризуються тяжким хронічним запаленням, яке супроводжується змінами у складі периферичної крові, зокрема тромбоцитів. Тромбоцити беруть участь у гемостазі, а також активно залучені до процесів запалення. Вивчення тромбоцитарних індексів, таких як кількість тромбоцитів (PLT), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та тромбоцитокрит (PCT), є важливим для розуміння патофізіології ХЛЛ та РА, а також для діагностики та моніторингу ефективності лікування.

Актуальність дослідження тромбоцитарних індексів полягає в тому, що вони можуть виступати додатковими маркерами для оцінки стану пацієнтів із хронічними запальними процесами.

Мета дослідження: дослідити та проаналізувати прогностичну та діагностичну цінність визначення тромбоцитів периферичної крові у хворих з хронічними запальними процесами.

1. Виходячи з мети дослідження були поставлені наступні **завдання**:
2. Визначити відмінності між тромбоцитарними індексами у пацієнтів з хронічними захворюваннями та здоровими особами.
3. Оцінити динаміку змін тромбоцитарних показників під час лікування
4. Дослідити взаємозв'язок між тромбоцитарними індексами та маркерами запалення.

Об'єкт дослідження: пацієнти з хронічними запальними захворюваннями (ХЛЛ та РА).

Предмет дослідження: тромбоцитарні індекси (PLT, MPV, PDW, PCT) у пацієнтів з хронічними запальними процесами (ХЛЛ та РА).

Методи дослідження:

- 1) клінічні методи (загальний аналіз крові для визначення кількості та характеристик тромбоцитів);
- 2) інструментальні методи (використання гематологічного аналізатора Sysmex XN-1000 для автоматизованого підрахунку формених елементів крові);
- 3) математична обробка даних (обчислення середніх значень, непараметричний критерій Манна-Уїтні для оцінки значущості відмінностей, кореляційний аналіз для оцінки взаємозв'язку між тромбоцитарними індексами та маркерами запалення).

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання тромбоцитарних індексів (PLT, MPV, PDW, PCT) як додаткових прогностичних і діагностичних маркерів для оцінки активності

запальних процесів та контролю ефективності лікування у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями, такими як хронічний лімфоцитарний лейкоз та ревматоїдний артрит. Це може дозволити лікарям оперативно приймати рішення щодо змін у терапії та підвищувати точність прогнозування перебігу захворювання.

Апробація результатів досліджень на науково-практичних конференціях.

Загальні положення кваліфікаційної роботи були викладені та опубліковані у вигляді тез на щорічній міжнародній науково-практичній дистанційній конференції студентів та молодих вчених «Інноваційні горизонти в медицині та техніці: погляди молодих вчених» (13 грудня 2024р., м. Київ, Україна).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 44 сторінках комп'ютерного друку, містить 8 таблиць та 9 рисунків. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури, який налічує 48 використаних джерел.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ

1.1 Структурні особливості та функції тромбоцитів у нормі

Загальний аналіз крові (ЗАК) є найпоширенішим методом лабораторного дослідження, що забезпечує важливу інформацію про стан організму. Він включає оцінку кількості і якісних характеристик усіх формених елементів крові, включно з тромбоцитами. Визначення кількості тромбоцитів є невід'ємною частиною ЗАК і проводиться щоразу під час його виконання. Цей показник дозволяє виявити відхилення, пов'язані з тромбоцитопенією або тромбоцитозом [5–7].

Тромбоцити були визнані як окремий елемент крові наприкінці 19-го століття, коли Біццоццо у 1882 році вперше довів, що саме тромбоцити, а не лейкоцити, відповідають за формування «білих» тромбів на місцях ушкодження судин у мікросудинах морських свинок *in vivo* [8]. Тромбоцити значно менші за еритроцити та лейкоцити, що робить їх найдрібнішими клітинами крові. Вони є без'ядерними клітинами, що утворюються внаслідок фрагментації цитоплазми мегакаріоцитів у кістковому мозку, і мають типовий діаметр 2–3 мкм [9]. Тромбоцити циркулюють у дископодібній формі, а їхній середній життєвий цикл у людини становить приблизно 10 днів. Проте після активації вони зазнають значних змін у формі та структурі: мембрани стають зморшкуватими з цитоплазматичними відростками, а гранули централізуються і виділяються [10,11].

Незважаючи на відсутність ядра, тромбоцити активно залучені до широкого спектру фізіологічних і патологічних процесів. Тромбоцити містять різноманітні медіатори, які регулюють гемостаз і тромбоз, а також багато інших функцій, таких як рекрутування інших клітин (хемотаксис), вазомоторна функція, ріст клітин та запалення. Важливі компоненти, що

беруть участь у тромбозі, знаходяться як на мембрані клітини, так і в цитоплазмі, головним чином у тромбоцитарних гранулах [12].

Мембрана тромбоцита складається з типової подвійної фосфоліпідної мембрани та містить мембранні глікопротеїни, які взаємодіють з різними лігандами — або розчиненими лігандами, що активують тромбоцити, або фіксованими лігандами у стінці судин чи на інших клітинах, завдяки чому тромбоцити прикріплюються до цих структур. Однією з унікальних особливостей тромбоцита є те, що його плазматична мембрана містить мережу численних інвагінацій у внутрішню частину тромбоцита, які з'єднуються із зовнішнім середовищем через невеликі пори - система відкритих каналців [13,14]. Ця особливість надає тромбоциту значно більшу площу поверхні.

Тромбоцити містять і другу систему каналів, що походить з гладкої ендоплазматичної сітки мегакаріоцитів - щільна трубчаста система. Вона зберігає кальцій та різні ферменти, що беруть участь в активації тромбоцитів; на відміну від системи відкритих каналців, щільна трубчаста система не з'єднується з плазматичною мембраною [15,16].

Гранули тромбоцитів слугують секреторними везикулами, виділяючи компоненти у позаклітинну рідину, а також направляють молекули до плазматичної мембрани в процесі екзоцитозу. У неактивованих, нормальних тромбоцитах можна виділити три основні популяції гранул, які відрізняються за своєю ультраструктурою, вмістом гранул, кінетикою екзоцитозу та функцією.

Тромбоцити утворюються у цитоплазмі мегакаріоцитів, які формуються з мегакаріобластів і промегакаріоцитів [17,18]. На стадії дозрівання мегакаріоцита його цитоплазма втрачає базофільність, набуваючи червоно-бузкового відтінку, а також з'являється характерна зернистість (зернистість Шрідде). Утворення тромбоцитів відбувається через відшнуровування їх від мегакаріоцитів у синусоїди кісткового мозку, звідки вони потрапляють у кровообіг. Процес триває, доки від

мегакаріюцита не залишиться лише ядро з вузьким обідком тромбоцитів, після чого ядро розпадається на дрібні фрагменти [19].

У периферійній крові тромбоцити мають округлу форму з гладенькою поверхнею. Під час активації їхня форма змінюється на зірчасту, утворюючи ниткоподібні вирости, що називаються псевдоподіями.

Тромбоцити складаються з 71% білків, 12% ліпідів і 5,5% неорганічних речовин. У периферійній крові більшість тромбоцитів (близько 67%) знаходяться в циркуляції, а решта розташовуються пристінково в судинах або депонуються [19].

Аналіз тромбоцитарної формули дозволяє визначити кількісний склад різних форм тромбоцитів у периферійній крові здорових людей. Розрізняють такі типи тромбоцитів: юні (діаметром 3–5 мкм), які складають 0-0,8%; зрілі (2-4 мкм), що домінують і становлять 90-95%; старі (0,5-2 мкм) – 2,2-5,6%; форми подразнення (дрібні, гігантські, ланцюжковоподібні, хвостаті) – 0,8-2,3%; дегенеративні (звідсутністю або комочкоподібним грануломером) – 0-0,2%; вакуолізовані (з вакуолізованим грануломером) – 0%.

Таким чином, дослідження свідчать, що тромбоцити беруть участь у запаленні, інфекції, реакції організму-господаря та навіть у розвитку раку. Тромбоцити експресують та секретують адгезивні молекули, щоб накопичуватись у місцях ушкодження [20].

1.2 Основні механізми участі тромбоцитів у запальних процесах

Хронічні запальні процеси — це тривале запалення, яке розвивається поступово, часто без виражених симптомів, і може тривати протягом кількох місяців або навіть років. На відміну від гострого запалення, яке має швидкий початок і зазвичай проходить після усунення причини, хронічне запалення є повільним і тривалим, і часто не завершується повним одужанням.

Хронічне запалення може бути наслідком [21]:

1. Нездатності усунути агент, який викликає гостре запалення, наприклад, інфекційні організми, зокрема *Mycobacterium tuberculosis*, найпростіші, гриби, що можуть протистояти захисним механізмам організму і залишатися в тканинах тривалий час.
2. Контакт з певним подразником або чужорідним матеріалом, який не може бути виведений шляхом ферментативного розщеплення або фагоцитозу в організмі, зокрема речовин або промислових хімікатів, що можуть вдихатися протягом тривалого часу, наприклад, кремнеземний пил.
3. Аутоімунного захворювання, при якому імунна система розпізнає нормальні компоненти організму як чужорідний антиген і атакує здорові тканини, що призводить до виникнення захворювань, таких як РА, системний червоний вовчак (СЧВ).
4. Дефекту клітин, що відповідають за регуляцію запалення, який призводить до постійного або рецидивного запалення.
5. Рецидивуючих епізодів гострого запалення. Однак у деяких випадках хронічне запалення є самостійною реакцією і не є наслідком гострого запалення, наприклад, при таких захворюваннях, як туберкульоз і РА.

6. Запальних та біохімічних індукторів, що викликають оксидативний стрес та дисфункцію мітохондрій, наприклад, підвищене утворення вільних радикалів, кінцевих продуктів глікозування (AGEs), кристалів сечової кислоти (уратів), окислених ліпопротеїнів, гомоцистеїну та інших.

Прикладами тяжких хронічних запальних процесів є ХЛЛ та РА. [22].

ХЛЛ — це онкогематологічне захворювання, що має клональну природу і характеризується накопиченням аномальних зрілих В-лімфоцитів у крові, кістковому мозку та лімфоїдних органах. Важливим аспектом ХЛЛ також є розвиток хронічного запалення, яке підтримується прозапальними цитокінами, що виділяються аномальними лімфоцитами [23,24]. Часто ХЛЛ діагностують випадково, на фоні наявних хронічних запальних процесів в організмі, наприклад:

- 1) Вірусний гепатит С — інфекційне захворювання, що призводить до хронічного запалення печінки та системних проявів, включаючи цитопенію. Вірус гепатиту С пов'язаний із розвитком лімфопроліферативних розладів, таких як ХЛЛ, через стимуляцію В-клітинного імунітету.

- 2) Системний червоний вовчак (СЧВ) — аутоімунне системне захворювання, що характеризується хронічним запаленням різних органів і систем. У пацієнтів часто спостерігається тромбоцитопенія внаслідок аутоімунного руйнування тромбоцитів або супутнього пригнічення кровотворення.

- 3) Синдром Шегрена — хронічне аутоімунне захворювання, що уражає екзокринні залози, викликаючи сухість слизових оболонок. Під час прогресування захворювання може розвиватися вторинна тромбоцитопенія та навіть лімфопроліферативні захворювання, такі як ХЛЛ.

- 4) Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) — аутоімунне захворювання, при якому імунна система руйнує власні тромбоцити,

викликаючи тромбоцитопенію. Хоча ІТП не є запальним захворюванням, воно може супроводжуватися аутоімунною активацією, що іноді спостерігається на фоні ХЛЛ.

5) Хронічні інфекції (туберкульоз, грибові інфекції, затяжні бронхіти, рецидивуючі пневмонії тощо), які викликають тривалий запальний процес, що може спричинити порушення нормального кровотворення та розвиток тромбоцитопенії.

ХЛЛ є найпоширенішою формою лейкозу серед дорослого населення, переважно в осіб старшого віку. Механізм розвитку захворювання включає проліферацію пухлинних В-лімфоцитів, які мають знижений апоптоз, що призводить до їх накопичення та порушення нормальної кровотворної функції кісткового мозку. У результаті цього порушення витісняються здорові клітини кровотворення, що спричиняє зниження кількості тромбоцитів (тромбоцитопенію). Тромбоцитопенія є важливою клінічною ознакою прогресування ХЛЛ, оскільки недостатня кількість тромбоцитів підвищує ризик розвитку кровотеч, що вимагає ретельного лабораторного моніторингу для своєчасної корекції терапії та запобігання ускладненням.

РА — це аутоімунне захворювання, що характеризується хронічним запаленням синовіальних оболонок суглобів (синовіт), яке поступово призводить до їх руйнування. РА є одним з найпоширеніших аутоімунних захворювань, яке вражає близько 0,5-1% населення, частіше серед жінок середнього віку. Основним патогенетичним механізмом є активація імунної системи проти власних тканин, що супроводжується продукцією аутоантитіл, зокрема ревматоїдного фактора (РФ) та антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду [25,26].

Хронічне запалення при РА провокує розвиток тромбоцитозу, що є наслідком активності запального процесу. Підвищений рівень тромбоцитів у периферичній крові часто свідчить про високий ступінь активності захворювання та підвищений ризик розвитку тромбозів. Дослідження

підтверджують, що тромбоцити можуть бути використані як прогностичні маркери у пацієнтів з РА. Зокрема, тромбоцитоз корелює з рівнем прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6, що вказує на інтенсивність запалення. Крім того, хронічне запалення спричиняє інші зміни в складі периферичної крові, включаючи анемію та підвищення рівня прозапальних цитокінів [27–29].

Таким чином, зміни у складі периферичної крові, зокрема тромбоцитоз при РА та тромбоцитопенія при ХЛЛ, є важливими індикаторами активності захворювань і можуть використовуватися для оцінки прогнозу та моніторингу ефективності лікування.

1.3 Методи та значення дослідження тромбоцитів у контексті лабораторної діагностики запальних процесів

Враховуючи, що хронічні запальні процеси різні за своєю природою та етіологією, для їх діагностики та, безпосередньо, оцінки стану пацієнта, використовують широкий спектр лабораторних методів. Зокрема, це дослідження тромбоцитарних індексів.

Тромбоцитарні індекси (ТІ) — це параметри тромбоцитів, подібні за своєю суттю до еритроцитарних показників. Однак ТІ зазвичай не використовуються так само широко в клінічній практиці. Головним чином це відбувається тому, що вони не включені в діагностичний/прогностичний аналіз багатьох розладів. До ТІ належать кількість тромбоцитів (PLT) середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW), тромбоцитокрит (PCT)

Кількість тромбоцитів (PLT) є показником, що дозволяє оцінити розміри тромбоцитів і їхню активність. У здорової людини вміст тромбоцитів у периферійній крові у середньому становить $250\,000 \pm 40\,000$ в 1 мм^3 , при коливанні від 150 000 до 400 000 в 1 мм^3 [19].

Однак, за нормальних фізіологічних умов кількість тромбоцитів у крові може коливатися залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, вживання їжі, часу доби тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись у перші дні місячних (на 20–50%) [30,31].

Кількість тромбоцитів у периферичній крові підтримується на сталому рівні, але може знижуватися через масивну інфузійну терапію, крововтрату, спленомегалію, апластичну анемію, мієлодиспластичний синдром, лейкемію, цитостатичну чи променеву терапію, дефіцит вітаміну В12 або фолієвої кислоти, імунні тромбоцитопенії, тромботичну пурпуру, ДВЗ-синдром, еклампсію або злоякісні новоутворення [30,32–34]. Розрізняють чотири ступені тяжкості тромбоцитопенії: легкий, середній, тяжкий та дуже тяжкий (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Ступені тяжкості тромбоцитопенії

Ступінь	Кількість тромбоцитів
Легкий	$50-140 \times 10^9 / \text{л}$
Середній	$25-50 \times 10^9 / \text{л}$
Тяжкий	$10-25 \times 10^9 / \text{л}$
Дуже тяжкий	$< 10 \times 10^9 / \text{л}$

Значне підвищення кількості тромбоцитів спостерігається при хронічних мієлопроліферативних новоутвореннях та іноді при МДС. Симптоматичні тромбоцитози можуть виникати під час гострих і хронічних запальних процесів (сепсис, пневмонія, остеомієліт, туберкульоз), системних захворювань сполучної тканини (вовчак, РА, вузликовий періартеріїт, склеродермія), хвороб травного тракту (гепатити, цироз, панкреатити, виразковий коліт), гемолітичній анемії, травмах, гострій крововтраті, пухлинах, після спленектомії [33,35–37]. Розрізняють легкий і тяжкий ступені тромбоцитозу (табл. 1.2).

Середній об'єм тромбоцитів (MPV) є показником, що дозволяє оцінити розміри тромбоцитів і їхню активність. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) з віком збільшується – від 8,6-8,9 фл у дітей 1-5 років до 9,5-10,6 фл у людей старше 70 років.

Таблиця 1.2

Ступені тяжкості тромбоцитозу

Ступінь	Кількість тромбоцитів
Легкий	$500-1000 \times 10^9 / \text{л}$
Тяжкий	$> 1000 \times 10^9 / \text{л}$

«Молоді» тромбоцити мають більший об'єм, тому при прискоренні тромбоцитопоезу середній об'єм тромбоцитів зростає. Це може мати фізіологічне значення у відповідь на кровотечу, травму, об'ємне хірургічне втручання, лікування анемії або рясну менструацію, коли організм компенсаторно стимулює викид тромбоцитів з кісткового мозку, що призводить до підвищення вмісту незрілих, більш об'ємних форм у крові [38].

Патологічне збільшення MPV може бути наслідком таких станів, як аутоімунна тромбоцитопенія, вроджені і спадкові синдроми, гіпертиреоз, гемоглобінопатії (таласемії), цукровий діабет, атеросклероз, а також спостерігатися у курців та осіб, які зловживають алкоголем, або при збільшенні селезінки. Зниження MPV нижче норми є рідкісним, але може відзначатися при спленектомії, синдромі Віскотта-Олдрича, мієлосупресії цитостатиками та хіміотерапії, променевому ушкодженні кісткового мозку, цирозі печінки або деяких інфекційних захворюваннях [39].

Ширина розподілу тромбоцитів (PDV) визначає ступінь варіабельності розмірів тромбоцитів і вимірюється у відсотках, що відображає ступінь анізоцитозу тромбоцитів. У нормі цей показник становить 1-20%. Гістограма тромбоцитів може змінюватися залежно від

переважання в крові молодих або старих форм тромбоцитів, що відповідно впливає на форму гістограми. Наприклад, гістограма може зміщуватися вправо при наявності молодих форм або вліво при переважанні старих клітин.

Існує кілька варіантів зміни тромбоцитарних гістограм. Якщо гістограма не закінчується на базисній лінії, популяція тромбоцитів може бути не чітко відділена від популяції еритроцитів, що може свідчити про наявність мікроеритроцитів, шизоцитів, макротромбоцитів або агрегації тромбоцитів. Якщо гістограма не починається на базисній лінії, можливими причинами можуть бути забруднення реагентів, фрагменти клітин або висока кількість бактерій у крові. Гістограма також може мати кілька піків, що може бути наслідком анізоцитозу тромбоцитів, відновлення тромбоцитарної ланки після хіміотерапії або агрегації тромбоцитів [40].

PST є параметром, що відображає частку обсягу крові, зайняту тромбоцитами. Він подібний до гематокриту і виражається у відсотках, зазвичай у межах 0,15-0,40%. Хоча PST поки що не набув широкого поширення в клінічній практиці через відсутність вузької специфічності, він дозволяє оцінити роботу системи згортання крові та загальний ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Для діагностики кількісних і якісних змін у тромбоцитах використовуються різні методології. Ручний підрахунок тромбоцитів є одним із найстаріших підходів, який передбачає використання мікроскопа для підрахунку кількості тромбоцитів у мазку крові. Він досі використовується у деяких лабораторіях, проте має значні недоліки, пов'язані з впливом людського фактора, що може призводити до похибок у результатах [41]. Флоуцитометрія, у свою чергу, використовується для детального аналізу тромбоцитарних характеристик, включаючи кількість, розмір, а також експресію специфічних маркерів на поверхні тромбоцитів.

Автоматичні гематологічні аналізатори широко використовуються завдяки їхній високій точності та ефективності. Принцип роботи цих аналізаторів полягає у використанні електричного імпедансу або лазерів. Електричний імпеданс базується на вимірюванні змін електричного опору, що виникають при проходженні клітин через вузький отвір, тоді як лазер використовує розсіяння світла для визначення розміру та внутрішньої структури клітин. Автоматичні гематологічні аналізатори дозволяють значно знизити вплив людського фактору, забезпечують відтворюваність результатів і точність вимірювання [42].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених осіб

Дана робота була виконана у клініко-діагностичній лабораторії на базі ТОВ «Медична лабораторія» у м. Вінниця. З метою виконання даної роботи було обстежено 14 хворих на ХЛЛ та 16 хворих на РА. Вибірка складала 30 осіб. Вік хворих становив від 29 до 55 років, з них 12 чоловіків та 18 жінок.

Критеріями включення особи до експериментальної групи були наявність встановленого діагнозу хронічного запального захворювання, відсутність гострих інфекційних процесів на момент обстеження, а також згода пацієнта на участь у дослідженні. Особи з тяжкими супутніми патологіями серцево-судинної системи або системи крові, а також ті, хто приймав імунодепресанти чи антикоагулянти протягом останніх 6 місяців, були виключені з дослідження.

Усім пацієнтам було проведено стандартний клінічний огляд, загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, а також додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Контрольну групу становили 20 здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок), які не мали ознак хронічних запальних захворювань, зіставних за статтю та віком із основною групою.

Клінічний стан пацієнтів оцінювався на основі скарг, анамнестичних даних, фізичного обстеження, а також лабораторних та інструментальних показників, що дозволило сформулювати уявлення про особливості перебігу хвороби та оцінити можливу роль тромбоцитарних показників у діагностиці та прогнозуванні запальних станів.

2.2 Методи обстеження хворих

У дослідженні для оцінки кількісних та якісних характеристик тромбоцитів використовували загальний аналіз крові (ЗАК), що включав автоматизований підрахунок формених елементів із застосуванням сучасного гематологічного аналізатора Sysmex XN-1000.

Збір крові проводився згідно зі стандартами асептики та антисептики, з використанням вакуумних пробірок з антикоагулянтом (ЕДТА). Забір матеріалу здійснювали з ліктьової вени у ранкові години натще, що дозволяло мінімізувати вплив зовнішніх факторів на результати аналізу. Перед процедурою пацієнтів інформували про мету дослідження та отримували письмову згоду.

Після забору пробірки з кров'ю поміщали в гематологічний аналізатор для проведення автоматизованого дослідження. Прилад Sysmex XN-1000 дозволяє проводити багатопараметричний аналіз формених елементів крові, зокрема еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та їх фракцій. Підрахунок тромбоцитів здійснюється за допомогою імпедансного методу та методу флуоресцентної проточної цитометрії. Аналізатор також забезпечує вимірювання середнього об'єму тромбоцитів (MPV), індексу розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) та їх гематокриту (PCT).

Гематологічний аналізатор Sysmex XN-1000 працює за принципом автоматизованого підрахунку клітин крові, використовуючи поєднання кількох методів: імпедансного аналізу, проточної цитометрії та флуоресцентної детекції. Спочатку зразок крові подається у спеціальний модуль, де він готується для аналізу. Вакуумна пробірка з антикоагулянтом забезпечує збереження клітинної структури. Перед аналізом кров ретельно перемішується, щоб забезпечити рівномірний розподіл клітин, після чого вона надходить до системи дозування аналізатора.



Рис. 2.1. Гематологічний аналізатор Sysmex XN-1000

Кров розділяється на кілька фракцій залежно від мети дослідження. Для кожної фракції застосовуються окремі технології аналізу. Імпедансний метод базується на проходженні клітин через вузький електричний канал, де зміна опору дозволяє визначити розмір і кількість формених елементів. Проточна цитометрія додає лазерне випромінювання, яке взаємодіє з клітинами. Лазерний промінь розсіюється під різними кутами, що фіксується детекторами, а спеціальні флуоресцентні барвники дозволяють визначити не лише морфологічні характеристики клітин, але й їхній внутрішній склад.

MPV – показник, що визначає середній розмір тромбоцитів у крові, що відображає їхню активність та ступінь регенерації. MPV вимірюється за допомогою імпедансного методу, при якому клітини пропускаються через електричне поле вузького отвору. Зміна електричного опору фіксується для кожної клітини, що дозволяє розрахувати її об'єм.

PDW відображає ступінь варіабельності розміру тромбоцитів у крові. Цей параметр визначається як коефіцієнт варіації об'ємів тромбоцитів. Для його розрахунку використовується флуоресцентна проточна цитометрія, яка дозволяє аналізувати клітини в реальному часі.

Тромбоцитарний гематокрит характеризує частку об'єму крові, зайняту тромбоцитами, і розраховується автоматично на основі концентрації тромбоцитів (PLT) і середнього об'єму тромбоцитів (MPV) за формулою:

$$PCT = \frac{PLT \times MPV}{10^6} . \quad (2.1)$$

Аналізатор автоматично виконує цей розрахунок на основі даних, отриманих під час підрахунку клітин.

Після завершення автоматичного аналізу всі параметри детально перевірялися; у випадках, коли автоматизований підрахунок показував значні відхилення, здійснювали ручний підрахунок тромбоцитів у мазках крові, забарвлених за методом Романовського-Гімзи. Для ручного підрахунку використовували мікроскоп та методику візуалізації тромбоцитів у полі зору.

Для визначення рівня С-реактивного білка (CRP) у сироватці крові використовували метод турбідиметрії, який базується на взаємодії антитіл із CRP у досліджуваному зразку. Забір венозної крові здійснювався у ранковий час натще, з дотриманням стандартів асептики, в спеціальні пробірки без антикоагулянтів. Після забору зразки залишали при кімнатній температурі для утворення згустку, після чого проводили центрифугування для отримання сироватки.

Для аналізу використовували автоматичний біохімічний аналізатор. У прилад вводили сироватку разом із реактивами, що містять специфічні антитіла до CRP, які утворюють комплекси з білком. Утворені комплекси викликають зміни оптичної густини розчину, які аналізатор вимірює за

допомогою фотометрії. Кількість світла, що розсіюється, пропорційна концентрації CRP у зразку.

Для визначення рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу (ELISA). Забір венозної крові проводили натще з подальшим центрифугуванням для отримання сироватки. Аналіз виконували за допомогою комерційних наборів ELISA.

У лунки додавали зразки сироватки та стандарти з відомою концентрацією IL-6, інкубували для утворення імунних комплексів, після чого промивали для видалення неспецифічних зв'язків. Далі додавали кон'югат антитіл із ферментом, який взаємодіє з субстратом, утворюючи кольоровий продукт. Інтенсивність забарвлення, пропорційна концентрації IL-6, вимірювалася спектрофотометром на довжині хвилі 450 нм. Концентрацію IL-6 у зразках визначали за стандартною калібрувальною кривою.

Для визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) використовували метод Панченкова. Забір капілярної крові здійснювали з пальця пацієнта. Отриману кров змішували з 5% розчином цитрату натрію у співвідношенні 4:1, щоб запобігти згортанню. Суміш поміщали в градуйовану капілярну трубку Панченкова, встановлювали її вертикально та залишали на 60 хвилин при кімнатній температурі. Після закінчення цього часу вимірювали висоту стовпчика плазми, що утворилася над осілими еритроцитами, у міліметрах. Отримане значення відповідало ШОЕ в мм/год.

2.3 Методи математичної обробки

Для обробки отриманих даних використовувалися методи математичної статистики:

Аналіз середніх значень показників тромбоцитарних індексів, таких як PLT (кількість тромбоцитів), MPV (середній об'єм тромбоцитів), PDW (індекс розподілу тромбоцитів) та PCT (тромбоцитокрит), були обчислені для

груп пацієнтів з ХЛЛ (хронічний лімфоцитарний лейкоз), пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та контрольної групи.

U-критерій Манна-Уїтні використовували для оцінки значущості відмінностей між групами. Цей критерій дозволив визначити наявність статистично значущих відмінностей між показниками тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ХЛЛ, пацієнтів з РА та контрольною групою.

Кореляційний аналіз використовували для оцінки взаємозв'язку між рівнем тромбоцитарних індексів та маркерами запалення, такими як С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін-6 (IL-6) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Математична обробка даних та побудова графіків проводилось за допомогою програмного забезпечення Excel 2016 та Jamovi.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

3.1 Вивчення тромбоцитарних індексів у хворих з хронічними запальними процесами

З метою вивчення змін тромбоцитарних індексів у хворих на ХЛЛ було проведено порівняльне дослідження показників крові пацієнтів з ХЛЛ та здорових осіб контрольної групи. У ході дослідження оцінювались такі параметри, як кількість тромбоцитів (PLT, тис./мкл), індекс розподілу тромбоцитів (PDW, %), середній об'єм тромбоцитів (MPV, фл). Також визначався тромбоцитокрит (PCT, %).

3.1.1 Вивчення тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ХЛЛ

Таблиця 3.1

Результати тромбоцитарного дослідження крові хворих на хронічний
лімфоцитарний лейкоз

Групи	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
Хворі на ХЛЛ	150,30*±9,5	15,1*±0,15	12,3*±0,45	0,185*±0,01
Контрольна група	240,50 ± 12,3	10,9 ± 0,28	10,5 ± 0,65	0,253 ± 0,02

Примітка: *-достовірність різниці у порівнянні з контрольними значеннями; $p < 0,05$.

Результати, подані в таблиці 3.1, показали, що у хворих на ХЛЛ спостерігається зниження рівня PLT до $150,30 \pm 9,5$ тис./мкл порівняно з контрольними значеннями ($240,50 \pm 12,3$ тис./мкл, $p < 0,05$) (рис. 3.1).

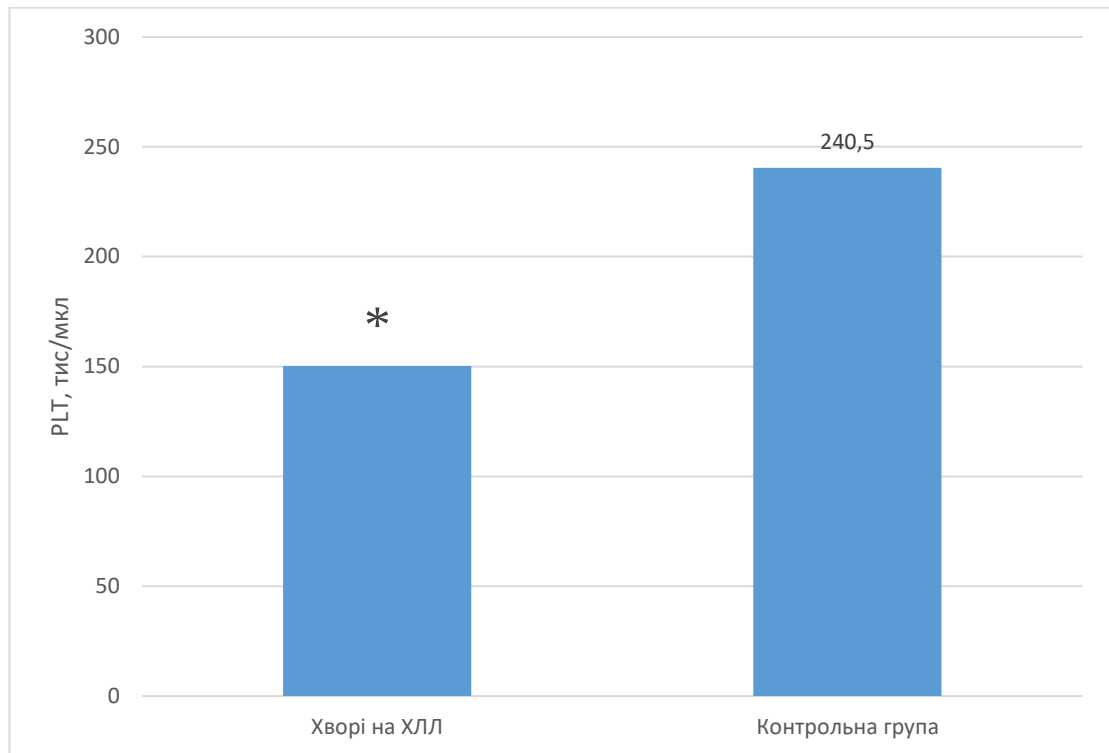


Рис. 3.1. Результати визначення PLT у хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз.

Крім того, у пацієнтів з ХЛЛ було виявлено значне підвищення PDW ($15,1 \pm 0,15\%$ $p < 0,05$). Середній об'єм тромбоцитів (MPV) у хворих на ХЛЛ також був вищим ($12,3 \pm 0,45$ фл) порівняно з контрольними значеннями ($10,5 \pm 0,65$ фл, $p < 0,05$). Тромбоцитокрит (PCT) у хворих на ХЛЛ був нижчим ($0,185 \pm 0,01\%$) порівняно з контрольною групою ($0,253 \pm 0,02\%$, $p < 0,05$) (рис. 3.2).

ХЛЛ є злоякісним захворюванням кровотворної системи, що характеризується накопиченням аномальних В-лімфоцитів у крові, кістковому мозку та лімфатичних вузлах. Це захворювання вважається однією з найбільш поширених форм лейкозу серед дорослих і має повільний перебіг. Внаслідок проліферації аномальних лімфоцитів, порушується нормальна діяльність кісткового мозку, що призводить до зменшення продукції інших клітин крові, зокрема тромбоцитів.

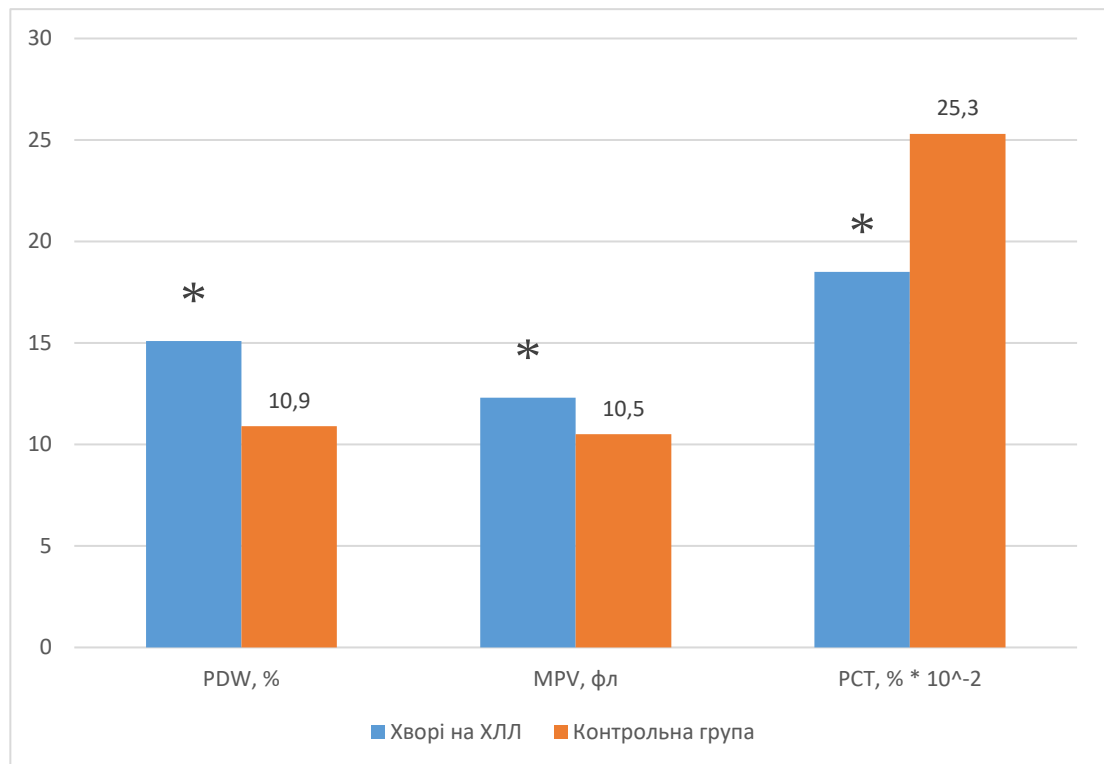


Рис. 3.2. Результати визначення PDW, MPV та PCT у хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз.

Отримані результати тромбоцитарних індексів відображають патофізіологічні особливості ХЛЛ. Зниження кількості тромбоцитів (PLT) пояснюється як недостатньою продукцією цих клітин у кістковому мозку через пригнічення нормальної гемопоезії, так і можливим підвищенням руйнуванням тромбоцитів унаслідок аутоімунних процесів, що часто супроводжують ХЛЛ. Підвищений індекс розподілу тромбоцитів (PDW) свідчить про наявність варіабельності розмірів тромбоцитів, що є наслідком порушеної продукції молодих тромбоцитів та компенсаторних механізмів організму. Підвищений середній об'єм тромбоцитів (MPV) вказує на те, що кістковий мозок виробляє більші, молоді тромбоцити у відповідь на зменшення їхньої кількості. Водночас зменшення тромбоцитокриту (PCT) відображає зниження загальної кількості тромбоцитів у крові.

3.1.2 Вивчення тромбоцитарних індексів у пацієнтів з РА

Також було проведено дослідження тромбоцитарних індексів у пацієнтів з РА для оцінки впливу хронічного запалення на показники тромбоцитів. Результати, подані в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати тромбоцитарного дослідження крові хворих на
ревматоїдний артрит

Групи	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
Хворі на РА	320,7*±12,5	14,8*±0,20	10,8±0,4	0,346*±0,02
Контрольна група	240,50 ± 12,3	10,9 ± 0,28	10,5 ± 0,65	0,253 ± 0,02

Примітка: *-достовірність різниці у порівнянні з контрольними значеннями; $p < 0,05$.

Визначено, що кількість тромбоцитів (PLT) у хворих на РА була підвищеною ($320,7 \pm 12,5$ тис./мкл) порівняно з контрольною групою ($240,50 \pm 12,3$ тис./мкл, $p < 0,05$) (рис. 3.3).

Індекс розподілу тромбоцитів (PDW) у хворих на РА був вищим ($14,8 \pm 0,20\%$) порівняно з контрольною групою ($10,9 \pm 0,28\%$, $p < 0,05$). Середній об'єм тромбоцитів (MPV) залишався на рівні контрольних значень ($10,8 \pm 0,4$ фл, $p > 0,05$). Також визначено, що тромбоцитокрит (PCT) у хворих на РА підвищений ($0,346 \pm 0,02 \%$) порівняно з контрольною групою ($0,253 \pm 0,02 \%$, $p < 0,05$) (рис. 3.4).

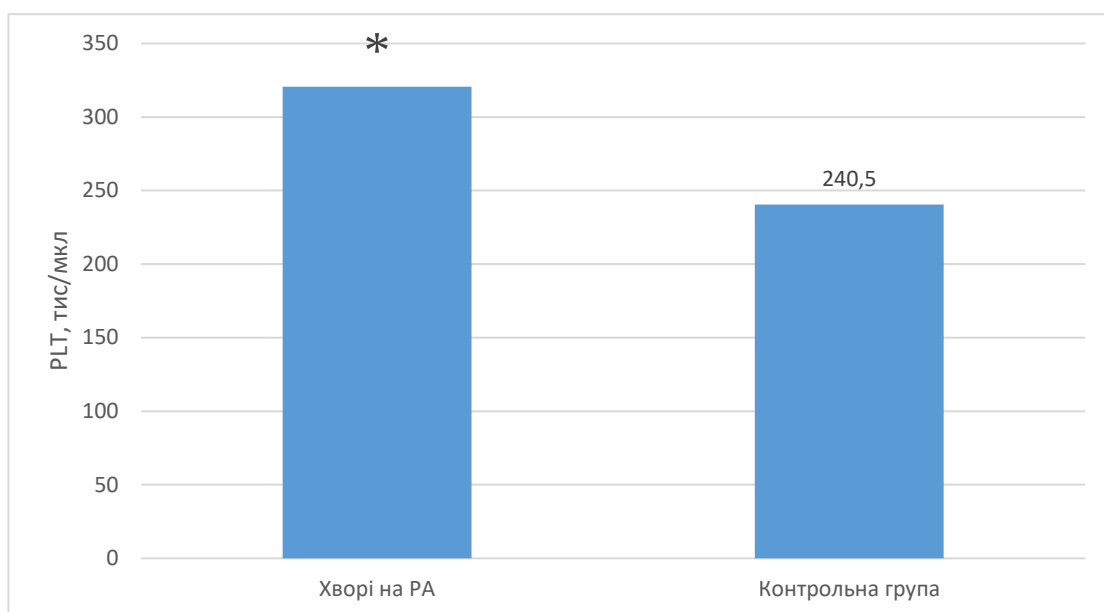


Рис. 3.3. Результати визначення кількості тромбоцитів (PLT) у хворих на ревматоїдний артрит.

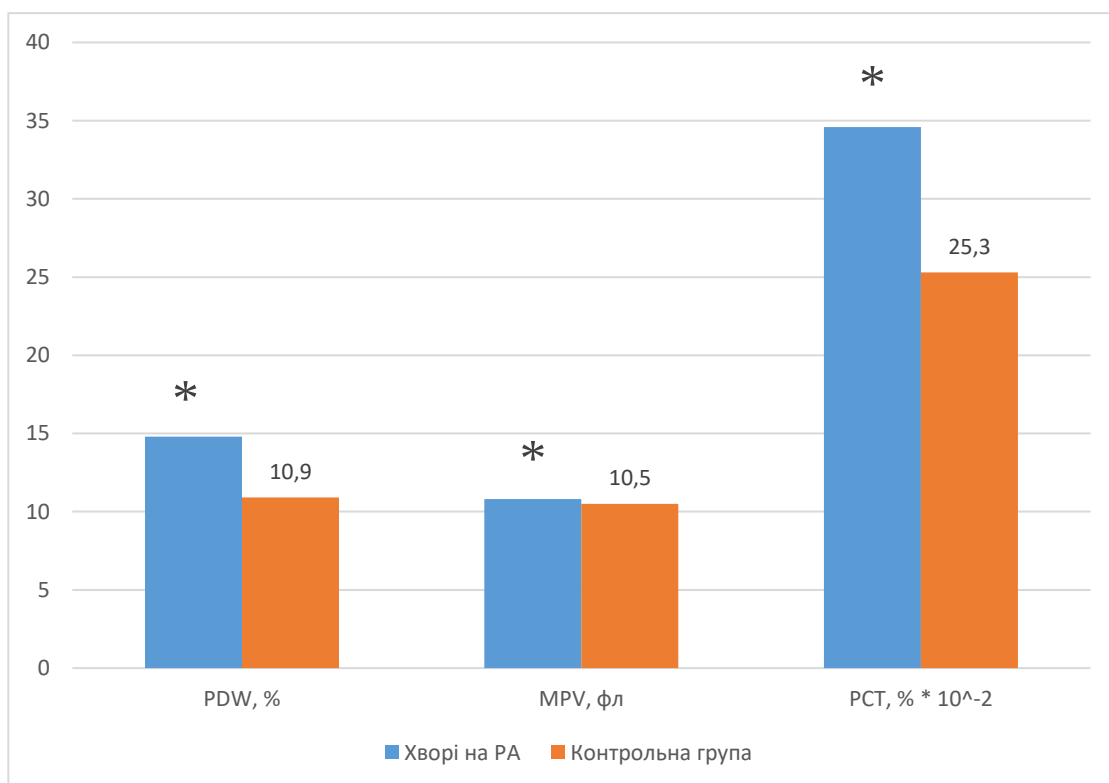


Рис. 3.4. Результати визначення PDW, MPV та PCT у хворих на ревматоїдний артрит.

РА, як системне автоімунне захворювання, характеризується хронічним запаленням суглобів, що з часом призводить до їх деструкції та

порушення функцій. Патологічний процес супроводжується активною запальною реакцією, в якій беруть участь численні медіатори запалення, що стимулюють активність тромбоцитів та мегакаріоцитів. Унаслідок цього відбувається підвищення кількості тромбоцитів (PLT), що пояснюється підсиленою продукцією цих клітин у кістковому мозку у відповідь на постійний запальний процес.

Підвищення індексу розподілу тромбоцитів (PDW) свідчить про варіабельність розмірів тромбоцитів, яка також може бути пов'язана з їх активацією під впливом запалення.

Підвищення тромбоцитокриту (PCT) вказує на збільшення загальної маси тромбоцитів у крові, що є результатом хронічного запалення та активації гемопоетичних процесів.

Аналіз даних із таблиць 3.1 та 3.2 демонструє, що як ХЛЛ, так і РА характеризуються хронічним запаленням, однак патофізіологічні механізми цих захворювань суттєво відрізняються, що відображається у тромбоцитарних індексах. У хворих на ХЛЛ спостерігається зниження кількості тромбоцитів (PLT), тоді як у пацієнтів з РА цей показник значно підвищений. Підвищення індексу розподілу тромбоцитів (PDW) характерне для обох груп пацієнтів, що свідчить про зміну розмірів тромбоцитів, але в ХЛЛ це пов'язано з порушенням продукції та зниженням тромбоцитарної маси, а в РА — із надмірною активацією. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) підвищений при ХЛЛ, що вказує на виробництво великих, молодих тромбоцитів, тоді як у РА цей показник залишається майже незмінним. Тромбоцитокрит (PCT) знижений у хворих на ХЛЛ через дефіцит тромбоцитів, тоді як у пацієнтів з РА він підвищений через збільшення кількості тромбоцитів. Таким чином, у ХЛЛ порушення тромбоцитарних індексів зумовлені пригніченням нормальної функції кісткового мозку, тоді як у РА — компенсаторною активацією гемопоезу в умовах хронічного запалення.

3.2 Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів з хронічними запальними процесами

Перший аналіз тромбоцитарних показників проводився під час вступу пацієнта до лікарні, коли у пацієнтів спостерігалось загострення захворювання, тобто до початку специфічного лікування. Це дозволило оцінити початковий стан тромбоцитарної ланки гемостазу в умовах активного запального процесу без впливу лікарських препаратів. Результати цих аналізів представлені в таблицях 3.1 та 3.2 для пацієнтів з ХЛЛ та РА відповідно.

Подальший загальний клінічний аналіз крові проводився кожні п'ять днів перебування пацієнта в лікарні, що дозволяло відстежувати динаміку змін тромбоцитарних показників під час лікування. Протягом усього часу перебування пацієнти отримували медикаментозну терапію, спрямовану на стабілізацію їхнього стану та зменшення проявів хвороби.

3.2.1 Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ХЛЛ

Лікування хворих на ХЛЛ в лікарні включає комплексний підхід із використанням хіміотерапії, імунної та таргетної терапії, залежно від стану пацієнта. Хіміотерапія проводиться зазвичай за допомогою таких препаратів, як флударабін, циклофосфамід або хлорамбуцил. Часто призначається комбінація кількох препаратів для підвищення ефективності лікування. Моноклональні антитіла (ритуксимаб або обінутузумаб), використовуються для того, щоб допомогти імунній системі розпізнавати та знищувати патологічні клітини. Окрім цього, сучасні інгібітори тирозинкіназ, такі як ібрутініб або венетоклак, блокують сигнальні шляхи, що є важливими для виживання та проліферації аномальних клітин, забезпечуючи цілеспрямований вплив із меншими побічними ефектами порівняно з хіміотерапією.

Також пацієнтам призначалися глюкокортикоїди для зменшення запалення, особливо при вираженому збільшенні лімфатичних вузлів або аутоімунних ускладнень. Для лікування пацієнтів, які мають ризик інфекційних ускладнень, використовуються антибіотики, антивірусні та протигрибкові засоби. В окремих випадках, коли спостерігається значне зниження кількості тромбоцитів або еритроцитів, проводяться переливання компонентів крові.

Таблиця 3.3

Динаміка тромбоцитарних індексів у хворих на ХЛЛ під час лікування у лікарні

День	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
0 (перед початком лікування)	150,30 ± 9,5	15,1 ± 0,15	12,3 ± 0,45	0,185 ± 0,01
5	135,0 ± 10	15,4 ± 0,2	12,2 ± 0,4	0,171 ± 0,01
10	145,2 ± 8,5	15,3 ± 0,18	12,1 ± 0,38	0,177 ± 0,012
15	130,7 ± 9,0	15,2 ± 0,17	12,0 ± 0,35	0,157 ± 0,013
20	131,4 ± 9,5	15,0 ± 0,16	11,9 ± 0,33	0,156 ± 0,017
25	133,3 ± 10,0	14,9 ± 0,15	11,7 ± 0,3	0,156 ± 0,018

Динаміка кількості тромбоцитів у пацієнтів з ХЛЛ після початку лікування показує спочатку зниження цього показника протягом перших п'яти днів. Потім спостерігається тимчасове підвищення кількості тромбоцитів на десятий день, після чого знову відбувається зниження. У подальші дні рівень тромбоцитів починає стабілізуватися, показуючи незначне поступове підвищення до 25-го дня (Рис. 3.5).

Щодо інших показників, індекс розподілу тромбоцитів (PDW) спочатку зріс протягом перших п'яти днів, а потім почав поступово знижуватись і залишався відносно стабільним після 20-го дня. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) поступово знижувався з кожним наступним вимірюванням, демонструючи постійну тенденцію до зменшення. Тромбоцит (PCT) на початку дещо зріс на 10-й день, але потім стабільно знижувався і досяг майже сталого рівня до 20-го дня, залишаючись незмінним до 25-го дня. (Рис. 3.6).

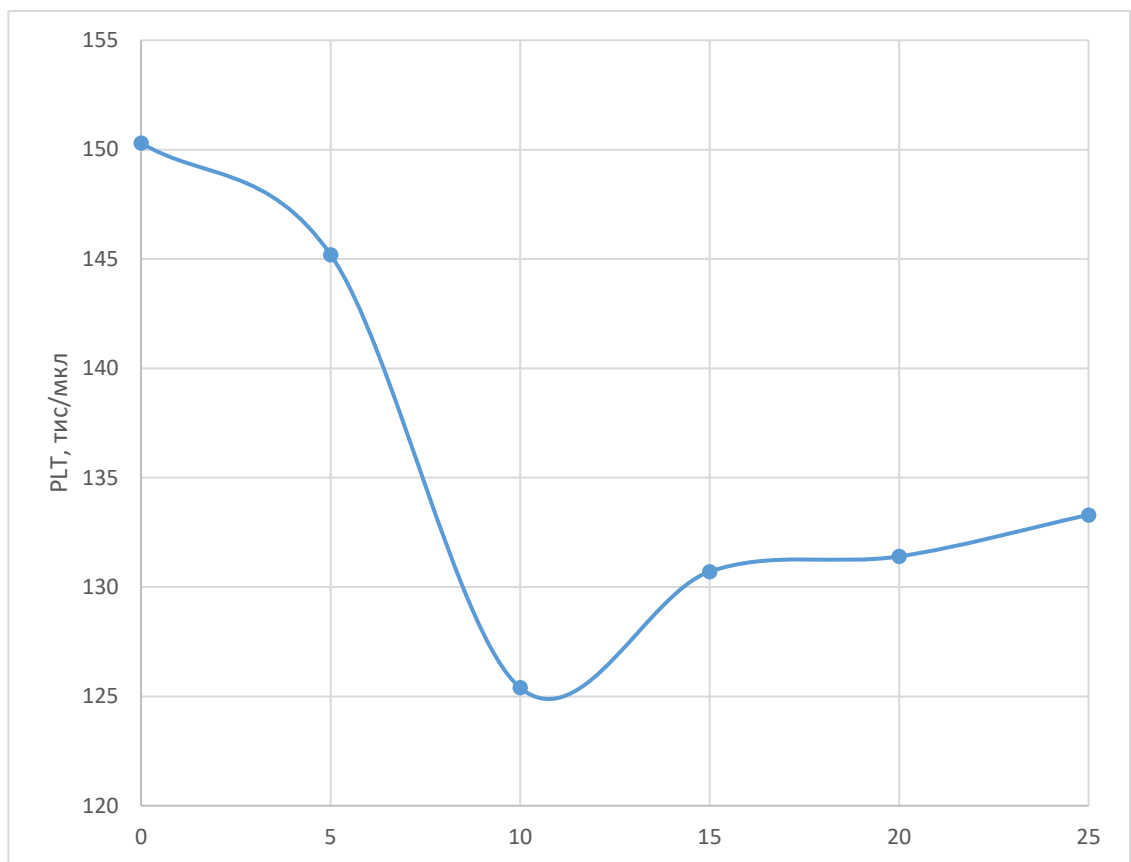


Рис. 3.5. Динаміка кількості тромбоцитів (PLT) у хворих на ХЛЛ під час лікування у лікарні.

Варто звернути увагу, що порівняно із контрольною групою, хворі на ХЛЛ мали нижчий показник PLT та PCT і після початку лікування ці показники продовжили знижуватись.

Це відбувається тому, що лікувальні препарати впливають на кістковий мозок, пригнічуючи його функцію та знижуючи продукцію тромбоцитів. Такий побічний ефект є типовим для лікування багатьох видів раку, включаючи ХЛЛ.

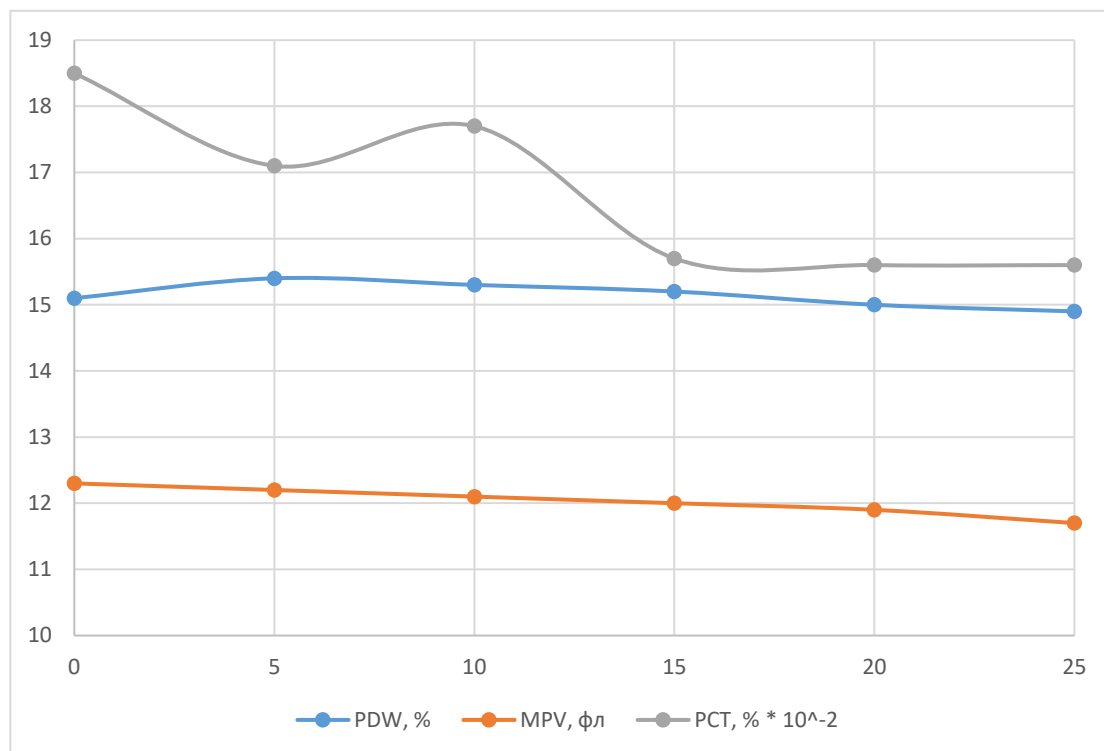


Рис. 3.6. Динаміка PDW, MPV та PCT у хворих на ХЛЛ під час лікування у лікарні.

Однак це погіршення носить тимчасовий характер. Після зменшення кількості злоякісних клітин, кістковий мозок зможе частково або повністю відновити свою функцію.

Таким чином, у довгостроковій перспективі, коли загальна кількість ракових клітин зменшується, функціонування кісткового мозку поступово відновлюється, що дозволяє нормалізувати кількість тромбоцитів.

3.2.2 Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів з РА

Лікування РА в лікарні включає використання комбінації протизапальних та імуносупресивних препаратів, залежно від тяжкості симптомів та відповіді пацієнта на терапію. Одним із головних компонентів лікування є застосування нестероїдних протизапальних препаратів, таких як ібупрофен або диклофенак, які зменшують запалення та полегшують біль. У випадках тяжкого запалення можуть застосовуватись глюкокортикоїди, такі як преднізолон.

Для довготривалої терапії призначають базисні протиревматичні препарати (БПРП), такі як метотрексат або лефлуномід, які допомагають контролювати активність захворювання та запобігають пошкодженню суглобів. Також часто використовуються біологічні препарати, наприклад, інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α), такі як адаліумаб або інфліксимаб, що блокують основні медіатори запалення і тим самим зменшують симптоми та прогресування хвороби. У деяких випадках може бути призначений тоцилізумаб, який інгібує інтерлейкін-6 і також сприяє зменшенню запального процесу.

Таблиця 3.4

Динаміка тромбоцитарних індексів у хворих на РА під час лікування у лікарні

День	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
0 (перед початком лікування)	320,7 $\pm$ 12,5	14,8 $\pm$ 0,20	10,8 $\pm$ 0,4	0,346 $\pm$ 0,02
5	332,4 $\pm$ 13,2	15,1 $\pm$ 0,22	10,7 $\pm$ 0,38	0,356 $\pm$ 0,02

Продовження табл.3.4

День	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
10	341,5 ± 12,6	14,9 ± 0,25	10,7 ± 0,44	0,365 ± 0,06
15	333,6 ± 11,2	14,7 ± 0,27	10,2 ± 0,55	0,34 ± 0,08
20	351,8 ± 15,6	14,6 ± 0,22	10,1 ± 0,47	0,355 ± 0,09
25	345,2 ± 18,4	14,5 ± 0,33	10,3 ± 0,66	0,356 ± 0,08

Динаміка кількості тромбоцитів у пацієнтів з РА показує поступове збільшення протягом перших десяти днів лікування. На 15-й день кількість тромбоцитів дещо знизилася, а на 20-й день знову відбулося збільшення. До 25-го дня кількість тромбоцитів дещо знизилася, але залишилася вищою, ніж на початку лікування (Рис. 3.7).

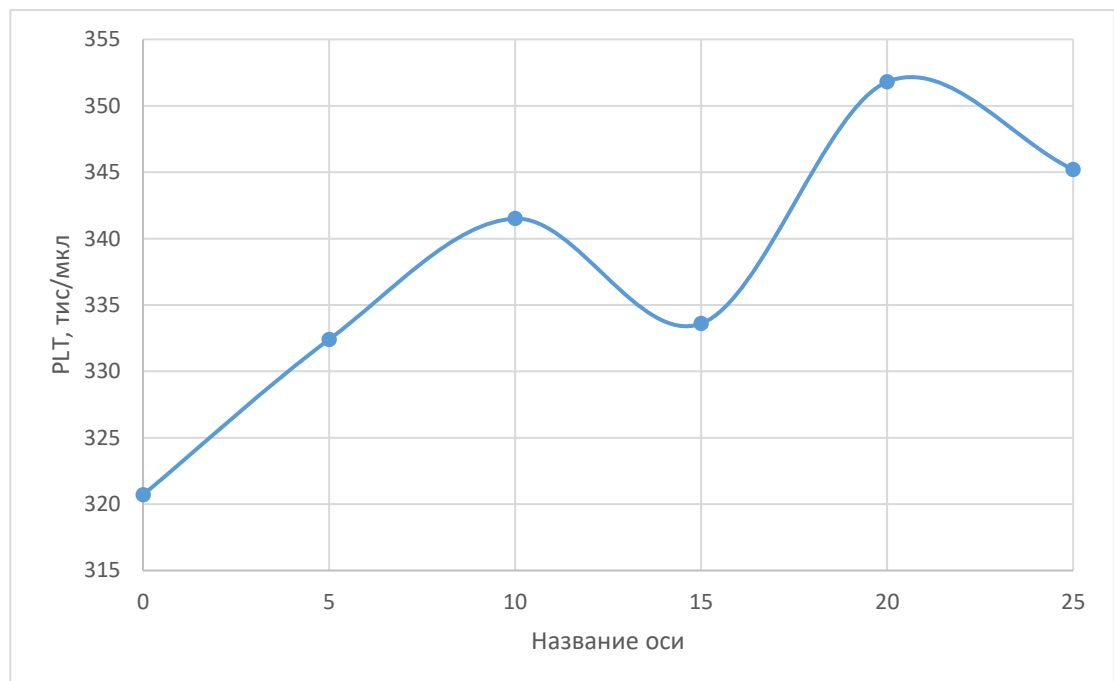


Рис. 3.7. Динаміка кількості тромбоцитів (PLT) у хворих на РА під час лікування у лікарні.

Індекси PDW, MPV та PCT залишаються майже без змін протягом усього періоду лікування. Їх значення демонструють лише незначні

коливання, без суттєвих змін порівняно з початковими показниками (рис. 3.8).

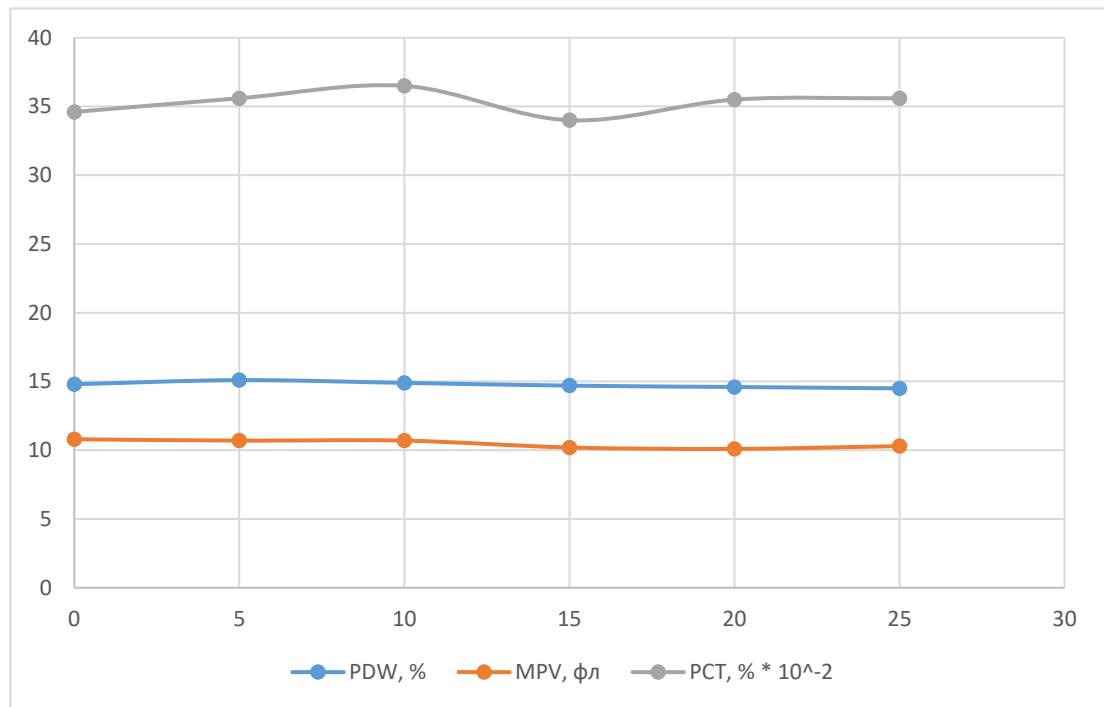


Рис. 3.8. Динаміка PDW, MPV та PCT у хворих на РА під час лікування у лікарні.

У випадку РА лікування часто включає протизапальні та імуносупресивні препарати, такі як глюкокортикоїди (наприклад, преднізолон) і базисні протиревматичні препарати (наприклад, метотрексат). Таке лікування спрямоване на зниження запалення, що є основною причиною підвищеної активації мегакаріоцитів і, відповідно, збільшеної кількості тромбоцитів.

Таким чином, кількість тромбоцитів (PLT) у пацієнтів з РА збільшується в перші дні лікування внаслідок ефективної відповіді на запальні процеси. Зниження активності запалення сприяє більш стабільному виробленню тромбоцитів, і іноді це призводить до короткострокового збільшення їх кількості.

3.3 Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у досліджуваних хворих

Основними маркерами запального процесу є С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін-6 (IL-6) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [43–45].

CRP синтезується печінкою у відповідь на запальні цитокіни і є надійним індикатором гострої фази запалення, його рівень пропорційний ступеню активності запального процесу. IL-6 є цитокіном, що безпосередньо стимулює синтез CRP та бере участь у ініціації запальної відповіді, підвищуючи активність імунної системи [46,47]. ШОЕ відображає рівень фібриногену та інших білків гострої фази, які підвищують адгезію еритроцитів і вказують на наявність запалення в організмі [48].

3.2.1 Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у пацієнтів з ХЛЛ

У таблиці 3.5 наведені результати аналізу кореляцій між тромбоцитарними індексами та маркерами запалення у пацієнтів з ХЛЛ. Кількість тромбоцитів (PLT) має помірні негативні кореляції з маркерами запалення, такими як CRP, IL-6 та ШОЕ. Це можна пояснити тим, що у пацієнтів із ХЛЛ зменшується кількість тромбоцитів на фоні запального процесу. CRP, IL-6 та ШОЕ є маркерами активного запалення, і їх підвищення корелює зі зниженням кількості тромбоцитів.

Водночас індекс розподілу тромбоцитів (PDW) та середній об'єм тромбоцитів (MPV) мають позитивні кореляції з цими маркерами, що свідчить про підвищену варіабельність і збільшення об'єму тромбоцитів у відповідь на запалення. Тромбоцитокрит (PCT) також демонструє слабкі негативні кореляції з маркерами запалення.

Таблиця 3.5

Кореляція між тромбоцитарними індексами і маркерами запалення у
хворих на ХЛЛ

Маркер	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
CRP	-0,543	0,451	0,321	-0,321
IL-6	-0,421	0,611	0,298	-0,22
ШОЕ	-0,242	0,321	0,421	-0,113

Як вже було визначено, у пацієнтів з ХЛЛ спостерігається зміна рівня тромбоцитів і їх функціональної активності, що пов'язано з системним запаленням, яке є характерною ознакою хвороби. Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення має важливе значення для розуміння патогенезу ХЛЛ, оскільки активація тромбоцитів впливає на утворення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), С-реактивний білок (CRP) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Таким чином, з підвищенням рівня тромбоцитарних індексів, таких як середній об'єм тромбоцитів (MPV) та ширина розподілу тромбоцитів (PDW), спостерігається збільшення концентрації маркерів запалення. Це вказує на те, що тромбоцити беруть активну участь у регуляції імунної відповіді, сприяючи розвитку запальної реакції. Підвищений MPV свідчить про активацію тромбоцитів, що сприяє утворенню мікротромбів, а також виділенню біологічно активних речовин, які впливають на процеси проліферації та виживання пухлинних клітин.

3.2.2 Взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у пацієнтів з РА

Далі ми проаналізували взаємозв'язок між рівнем та функцією тромбоцитів і маркерами запалення у пацієнтів з РА. У таблиці 3.6 наведені результати аналізу кореляцій між тромбоцитарними індексами та маркерами запалення у пацієнтів з РА. Кількість тромбоцитів (PLT) має позитивні кореляції з маркерами запалення, такими як CRP, IL-6 та ШОЕ.

Таблиця 3.6

Кореляція між тромбоцитарними індексами і маркерами запалення у хворих на РА

Маркер	PLT, тис./мкл	PDW, %	MPV, фл	PCT, %
CRP	0,555	0,212	0,112	0,547
IL-6	0,614	0,421	-0,091	0,471
ШОЕ	0,481	0,321	0,159	0,499

Ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та середній об'єм тромбоцитів (MPV) мають помірні позитивні кореляції з маркерами запалення, що вказує на підвищену варіабельність і збільшення об'єму тромбоцитів у відповідь на запальний процес – тромбоцити змінюють свої морфологічні характеристики у відповідь на запалення.

Тромбоцитокрит (PCT) також демонструє помірну позитивну кореляцію з маркерами запалення, що свідчить про його значущість як індикатора запальних процесів у хворих на РА.

Таким чином, визначення тромбоцитарних індексів при хронічних запаленнях має важливе прогностичне та діагностичне значення, оскільки дозволяє оцінювати активність запального процесу та його динаміку.

ВИСНОВКИ

1. ХЛЛ та РА є поширеними тяжкими хронічними запальними захворюваннями, що супроводжуються тривалим запаленням та змінами у складі крові. Важливу роль у розвитку цих захворювань відіграють тромбоцити, які беруть участь як у процесах згортання крові, так і в запальній реакції. Тому тромбоцитарні індекси можуть слугувати інформативними маркерами для оцінки активності запального процесу та контролю ефективності лікування.

2. Наше дослідження показало, що аналіз крові пацієнтів з ХЛЛ, в порівнянні з контрольною групою, характеризується зменшенням кількості тромбоцитів (PLT) та тромбоцитокриту (PCT), і підвищенням середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та ширини розподілу тромбоцитів (PDW). Такі зміни вказують на пригнічення функції кісткового мозку та підвищену продукцію великих тромбоцитів як реакцію на дефіцит.

У пацієнтів з РА спостерігається підвищення PLT, PDW та PCT, тоді як MPV залишається на рівні контрольних значень.

3. Лікування пацієнтів з ХЛЛ супроводжується початковим зниженням PLT через пригнічення кісткового мозку хіміотерапією, але в подальшому кількість тромбоцитів стабілізується.

Пацієнти з РА демонструють підвищення PLT під час протизапальної терапії.

4. Кореляційний аналіз показав наявність взаємозв'язків між тромбоцитарними індексами та маркерами запалення, такими як С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін-6 (IL-6) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

5. Визначено, що тромбоцитарні індекси можуть використовуватися для прогнозування активності запального процесу та визначення ефективності терапії. Висока кореляція між PLT, MPV, PDW та рівнем

CRP та IL-6 підкреслює участь тромбоцитів у регуляції запальної відповіді та їх важливість як маркерів запалення.

Також, тромбоцитарні індекси можуть використовуватися для оцінки активності запалення та моніторингу ефективності лікування у пацієнтів з ХЛЛ та РА. Їх використання в клінічній практиці сприятиме своєчасному коригуванню терапії та покращенню прогнозу захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The role of chronic inflammation in various diseases and anti-inflammatory therapies containing natural products / R. X. Wang et al. *ChemMedChem*. 2021. Vol. 16(10). P. 1576-1592.
2. Ansar W., Ghosh S., Ansar W., Ghosh S. Inflammation and inflammatory diseases, markers, and mediators: Role of CRP in some inflammatory diseases. *Biology of C reactive protein in health and disease*. 2016. Vol. 22(12). P. 67-107.
3. Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *Jama*. 2023. Vol. 329(11). P. 918-932.
4. Волох Д. С., Довжук В. В., Гребельник А. І. Використання нестероїдних протизапальних препаратів, що містять німесулід у різних лікарських формах, їхні ефективність та економічність при лікуванні ревматоїдного артриту. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 6. С. 19-25.
5. Ware A. D. The complete blood count and white blood cell differential. In *Contemporary practice in clinical chemistry*. Academic Press. 2020. Vol. 3(1). P. 429-444.
6. Seo I. H., Lee Y. J. Usefulness of complete blood count (CBC) to assess cardiovascular and metabolic diseases in clinical settings: a comprehensive literature review. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10(11). P. 2697.
7. The value of a complete blood count (CBC) for sepsis diagnosis and prognosis / L Agnello et al. *Diagnostics*. 2021. Vol. 11(10). P. 1881.
8. Bizzozzero J. Ueber einen neuen formbestandtheil des blutes und dessen rolle bei der thrombose und der blutgerinnung. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klinische Medicine*. 1882. Vol. 90. P. 261-332.
9. Hanson S. R., Slichter S. J. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood*. 2011. Vol. 66. P. 1105-1109.

10. Spaet T. H. Progress in Hemostasis and Thrombosis. New York : Grune & Stratton, 2016. 215 p.
11. White J. G. Electron opaque structures in human platelets: which are or are not dense bodies? *Platelets*. 2011. Vol. 19. P. 455-466.
12. Slichter S. J. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev*. 2017. Vol. 18. P. 153-167.
13. White J. G., Krumwiede M. D., Escolar G. Glycoprotein Ib is homogeneously distributed on external and internal membranes of resting platelets. *Am J Pathol*. 2010. Vol. 155. P. 2127-2134.
14. White J. G., Clawson C. C. The surface-connected canalicular system of blood platelets—a fenestrated membrane system. *Am J Pathol*. 2018. Vol. 101. P. 353-364.
15. Ebbeling L, Robertson C, McNicol A, Gerrard J. M. Rapid ultrastructural changes in the dense tubular system following platelet activation. *Blood*. 2019. Vol. 80. P. 718-723.
16. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*. 2015. Vol. 12. P. 261-273.
17. Mbiandjeu S., Balduini A., Malara A. Megakaryocyte cytoskeletal proteins in platelet biogenesis and diseases. *Thrombosis and Haemostasis*. 2022. Vol. 122(05). P. 666-678.
18. Robier C. Platelet morphology. *Journal of Laboratory Medicine*. 2020. Vol. 44(5). P. 231-239.
19. Видиборець С. В., Гайдукова С. М., Мулярчук О. В. Тромбоцити: структура і функції (лекція). *Семейная медицина*. 2018. Vol. 2. С. 103-108.
20. Morrell C. N., Aggrey A. A., Chapman L.M., Modjeski K.L. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014. Vol. 123. P. 2759-2767.
21. Pahwa R., Goyal A., Jialal I. Chronic Inflammation. StatPearls. *StatPearls Publishing*. 2023. Vol. 7(2). P. 59-52.

22. Taylor H. G., Nixon N., Sheeran T. P., Dawes P. T. Rheumatoid arthritis and chronic lymphatic leukaemia. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011. Vol. 7(5). P. 529-532.
23. Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): a model for understanding and treating chronic B-cell malignancies. *Rinsho Ketsueki*. 2013. Vol. 54(10). P. 1838-1842.
24. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia / C. Visco et al. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012. Vol. 111(3). P. 1110-1116.
25. Uhlig T., Moe R. H., Kvien T. K. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2014. Vol. 32. P. 841-851.
26. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis / A. L. Jansen et al. *The Journal of rheumatology*. 2016. Vol. 29(10). P. 2074-2076.
27. Bowman S. J. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2017. Vol. 31(5). P. 251-259.
28. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis / A. Tefferi et al. *The American journal of medicine*. 2014. Vol. 97(4). P. 374-378.
29. Dkhil A. S., Hussain F., Muttar A. A. Association between interleukin-6 (IL-6) and thrombocytosis in rheumatoid arthritis patients. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2016. Vol. 9(4). P. 307-312.
30. Видиборець С. В. Тромбоцитопенія – як диференційно-діагностична проблема в клінічній практиці. *Сімейна медицина*. 2017. Vol. 2 (70). С. 128–133.
31. Wintrobe's clinical hematology / J. P. Greer et al. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2014. 2278 p.
32. Tang Y. T., He P., Li Y. Z., Chen H. Z. Diagnostic value of platelet indices and bone marrow megakaryocytic parameters in immune

thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2017. Vol. 28(1). P. 83-90.

33. Шороп Є. В., Шороп С. М. Ефективність деяких морфологічних показників тромбоцитів для діагностики ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури. *Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник*. 2017. № 39. С. 222-229.

34. Ткаченко В. І., Алексейченко О. І., Горішний І. І. Синдром тромбоцитопенії в практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2017. № 5 (73). С. 78-82.

35. Cybulska A., Meintker L., Ringwald J., Krause S. W. Measurements of immature platelets with hematology analyzers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br. J. Haematol.* 2017. Vol. 177(4). P. 612-619.

36. Beer P. A., Erber W. N., Campbell P. J., Green A. R. How i treat essential thrombocytopenia. *Blood*. 2014. Vol. 117. P. 1472-1482.

37. Видиборець С. В. Тромбоцитоз – як диференційно-діагностична проблема в клінічній практиці. *Сімейна медицина*. 2017. № 1(69). С. 115-119.

38. Korniluk A., Koper-Lenkiewicz O. M., Kamińska J., Kemonia H., Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2019. Vol. 1. P. 9213074.

39. Sokolic R., Oden N., Candotti F. Assessment of immature platelet fraction in the diagnosis of Wiskott–Aldrich syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 2015. Vol. 3. P. 49.

40. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia / K. Kaito et al. *British journal of haematology*. 2017. Vol. 128(5). P. 698-702.

41. Harrison P., Briggs C., Machin S. Advances in platelet counting. *Hematology*. 2014. Vol. 5(6). P. 421-427.
42. Briggs C., Harrison P., Machin S. J. Continuing developments with the automated platelet count 1. *International journal of laboratory hematology*. 2016. Vol. 29(2). P. 77-91.
43. Florescu D. N., Boldeanu M. V., Șerban R. E., et al. Correlation of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , Inflammatory Markers, and Tumor Markers with the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer. *Life*. 2023. Vol. 13(12). P. 2261.
44. Asawapattanakul T., Pintapagung T., Piratae S., Juntautsa S., Chancharoen P. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and interleukin-6 as inflammatory biomarkers in dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*. *Veterinary World*. 2021. Vol.14(9). P. 2325.
45. Kuna M., Štefanović M., Ladika Davidović B., Mandušić N., Birkić Belanović I., Lugović-Mihić L. Chronic Urticaria Biomarkers IL-6, ESR and CRP in Correlation with Disease Severity and Patient Quality of Life—A Pilot Study. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11(8). P. 2232.
46. Erkinovna K. Z., Alisherovna K. M., Davranovna M. K., Nizamitdinovich K. S. Correction of Cytokine Imbalance in the Treatment of Stable Angina Pectoris. *The Peerian Journal*. 2022. Vol. 11. P. 64-70.
47. Duan Y., Pan X., Luo J., Xiao X, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in immunology*. 2022. Vol. 13. 880298.
48. Simeon C. A., Beega G. F., Abiola S. A., Wofuru C. D., Eze C. C. Significance of inflammatory biomarkers in clinical diagnostics: Erythrocyte sedimentation rate versus other inflammatory biomarkers: A review. 2024. Vol. 12(02). P. 1980-1995.