

Рогова Л.Н., Губанова Е.И., Панкова Г.В., Шепелева Т.И.

Патогенетическое обоснование интерпретации результатов общего анализа крови

ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России

Резюме

Целью лекции является актуализация причин и механизмов развития качественных и количественных изменений в общем анализе крови при анемическом синдроме, эритроцитозах, реактивных состояниях лейкона и опухолевых состояниях системы крови.

Ключевые слова: общий анализ крови, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ

Цель: актуализация причин и механизмов развития типовых качественных и количественных изменений в общем анализе крови.

Показатели общего анализа крови

Оценка показателей общего анализа крови невозможна без системного подхода, включающего анализ конкретных данных и клинических проявлений болезни с учетом гемопоэза и гемодиареза. Интерпретация всех показателей общего анализа крови проводится с позиций понимания морфофункциональных единиц системы крови, а именно, эритрона и лейкона.

Основная функция системы эритрона - обеспечение адекватного запросам организма метаболизма тканей и газообмена между кровью и атмосферным воздухом. С этой функцией блестяще справляется зрелые эритроциты, содержащие уникальный пигмент гемоглобин. Патология эритрона, чаще всего, сопровождается гипоксией гемического типа. Гипоксия изменяет реактивность и резистентность больного, поэтому регулярная оценка показателей красной крови на разных этапах болезни помогает врачу любого профиля грамотно судить о состоянии реактивности больного. Многогранна функция клеток белой крови, которая определяет специфическую и неспецифическую резистентность.

Применение дополнительных клинических исследований, таких как, изучение пунктата костного мозга, трепанобиопсии плоских костей и некоторых биохимических тестов, позволяет выявить функциональные резервы в системе эритрона и лейкона, уровень компенсации нарушенных функций, что, в конечном счете, определяет патогенетическую коррекцию нарушенных функций и успешность лечения больного.

Общий анализ крови включает:

- 1) определение содержания гемоглобина;
- 2) подсчет количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов;
- 3) определение и расчет индексов красной крови (цветового показателя, гематокрита; объема и диаметра эритроцитов) и выявление осмотической резистентности эритроцитов;
- 4) подсчет лейкоцитарной формулы;
- 5) определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Качественные и количественные характеристики клеток крови выявляются не только при помощи микроскопии (ручной способ подсчета общего анализа крови), но и автоматически при аппаратном подсчете показателей крови. После определения содержания гемоглобина и количества эритроцитов проводят анализ индексов красной крови. В частности, автоматический подсчет позволяет получить следующие индексы красной крови:

1. MCV (Mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита fl (femtoliter).
2. MCH (Mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина pg (picogram).
3. MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.
4. RDW - анизоцитоз (red cell distribution width).

Среди индексов красной крови особое место занимает гематокритная величина (Htc- гематокрит).

Определение гематокрита используют в качестве:

- 1) простого скрининг- теста для выявления анемии,
- 2) стандарта калибровки автоматизированных систем анализа крови,
- 3) критерия правильности определения уровня гемоглобина в крови.

Гематокрит приблизительно в три раза ниже уровня гемоглобина, выраженного в г/л.

Вместе с оценкой уровня гемоглобина и количества эритроцитов гематокрит можно использовать для вычисления эритроцитарных индексов.

Однако его использование в небольших лабораториях ограничено (необходимо наличие специальной центрифуги и большого количества капиллярных трубок).

Все перечисленные индексы используют для оценки системы красной крови (эритрона).

Патофизиологическая оценка анемического синдрома

В литре крови взрослого здорового мужчины содержится от 4 до $5,1 \cdot 10^{12}$ эритроцитов и 132-164 г/л гемоглобина; у женщин - $3,7-4,7 \cdot 10^{12}$ /л и 115-145 г/л гемоглобина. Более низкое содержание эритроцитов у женщин объясняют ингибирующим действием на эритропоэз эстрогенов.

Цветовой показатель (ЦП) в норме у мужчин и женщин соответствует 0,86-1,1. По величине этого показателя судят о степени насыщения гемоглобином одного эритроцита, при ручном подсчете показателей красной крови он рассчитывается делением утроенной величины гемоглобина на первые три цифры гемоглобина.

Таблица 1. Алгоритм разделения анемий по эритроцитарным индексам

Анемии		
Микроцитарные гипохромные	Нормоцитарные нормохромные	Макроцитарные нормо- и гиперхромные
<ul style="list-style-type: none"> • MCV менее 80 fl • MCH менее 26 пг • MCHC менее 320 г/л • RDW норма или увеличен 	<ul style="list-style-type: none"> • MCV в пределах нормы • MCH в пределах нормы • MCHC в пределах нормы • RDW обычно в пределах нормы 	<ul style="list-style-type: none"> • MCV более 100 fl • MCH более 32 пг • MCHC в пределах нормы • RDW увеличен
ЖДА, нарушение синтеза и утилизации порфиринов, гетерозиготная талассемия и др.	Анемии при заболеваниях почек, гипопластические анемии, острая постгеморрагическая анемия, АХЗ	V_{12} -дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, анемия при хронических заболеваниях печени, АИГА

Примечание: АИГА – аутоиммунные гемолитические заболевания, АХЗ - анемии при хронических заболеваниях, ЖДА – железодефицитные заболевания

Аппаратное определение остальных индексов красной крови позволяет выработать алгоритм разделения анемий, основанный на выявлении, прежде всего, нормохромного, гипохромного и гиперхромного состояния (табл. № 1)

Состояние, характеризующееся снижением количества эритроцитов в единице объема крови меньше 3,7 у женщин и 4,0 у мужчин, называют эритропенией. Эритропения без снижения гемоглобина явление редкое, поэтому этот термин используют при характеристике анемии, либо почти не используют.

Анемия – это синдром, для которого характерно снижение содержания гемоглобина и эритроцитов (или изменение их качества) в единице объема крови.

Большинство анемий сопровождаются эритропениями. Исключением являются железодефицитные состояния и талассемия. С клинической точки зрения, основным и обязательным признаком анемии является снижение содержания гемоглобина в единице объема крови. Именно этот факт определяет уменьшение кислородной емкости крови и приводит к гипоксии гемического типа. В свою очередь, гемическая гипоксия, как ведущее звено патогенеза любой анемии, определяет основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных с анемическим синдромом.

Анемии, как правило, сопровождаются олигоцитемической нормоволемией, снижением гематокрита и ускорением СОЭ. Анемии часто являются синдромом какого-то другого заболевания, а не самостоятельными болезнями. В связи с этим строгая нозологическая или патогенетическая классификация анемий (с учетом основного заболевания) отсутствует.

Для оценки регенераторной способности костного мозга проводят подсчет ретикулоцитов. У здоровых лиц в периферической крови обнаруживают 0,2-1,2% ретикулоцитов. Состояния эритропоэза определяют как:

- 1) регенераторные (0,2-1,2%),
- 2) гиперрегенераторные (больше 1,2%),
- 3) гипорегенераторные (меньше 0,2%),
- 4) арегенераторные (апластические) - 0%

Определение осмотической резистентности эритроцитов

Осмотическую резистентность эритроцитов исследуют в качестве дополнительного лабораторного теста для выявления нарушений физико-химических свойств крови и качественных изменений эритроцитов.

На осмотическую резистентность эритроцитов влияют:

- 1) форма;
- 2) возраст эритроцитов;
- 3) осмотические свойства плазмы крови.

Начало гемолиза эритроцитов в гипотоническом растворе хлорида натрия у здоровых людей колеблется в пределах 0,46-0,44% NaCl и соответствует минимальной резистентности.

Полный гемолиз эритроцитов наступает при 0,32-0,28% NaCl и соответствует максимальной резистентности эритроцитов к гипотоническому раствору.

Форма эритроцитов оценивается по индексу сферичности, который определяется соотношением толщины эритроцита к его диаметру. В норме он равен 0,27-0,28. Чем выше индекс сферичности, тем шарообразнее эритроцит, тем ниже его осмотическая резистентность. Самый низкий индекс сферичности у созревающих эритроцитов – ретикулоцитов. При заболеваниях, сопровождающихся высокой регенераторной способностью красного костного мозга, выявляются увеличение ретикулоцитов и осмотической резистентности эритроцитов. В случаях, если патологический процесс сопровождается повышением осмотического давления плазмы – осмотическая резистентность повышается; в противном случае – снижается.

Причины и механизмы развития эритроцитозов

Эритроцитоз – это увеличение содержания эритроцитов в единице объема крови свыше $4,7 \times 10^{12}$ у женщин и $5,1 \times 10^{12}$ у мужчин.

Эритроцитозы

A. Первичные (самостоятельные формы болезни):

- Эритремия (истинная полицемия, болезнь Вакеза),
- Семейные (наследственные) эритроцитозы.

B. Вторичные или симптоматические эритроцитозы:

- абсолютные, которые развиваются вследствие усиления эритропоэза и элиминации эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга;
- относительные (гемоконцентрационные или гиповолевические), обусловленные уменьшением объема крови за счет плазмы.

По этиологии и патогенезу *болезнь Вакеза* относят к числу лейкозов. В основе механизма развития эритроцитоза при болезни Вакеза лежит увеличение количества и неограниченная пролиферация клеток-предшественниц миелопоэза в костном мозге, селезенке и других органах, содержащих клетки гемопоэтической системы. Следствием миелопролиферативного процесса опухолевой природы является увеличение эритроцитов в периферической крови и одновременное обнаружение гранулоцитоза, моноцитоза и тромбоцитоза. Такое явление обозначается как полицитемия. Для болезни Вакеза характерно развитие явления плеторы, т.е. переполнения органов и тканей кровью, содержащей большое количество клеток. Полицитемия обуславливает резкое увеличение вязкости крови, что проявляется реологическими нарушениями в сосудах микроциркуляторного русла и неизбежно ведет к замедлению кровотока, сладжированию, микротромбообразованию и стазу. При болезни Вакеза высока частота нарушений кровообращения в сосудах мозга, сердца, почек и др. органов.

Наряду с тромбозом у пациентов с эритремией нередко наблюдается склонность к кровотечениям. Кровотечения связывают с нарушением функции измененных в результате опухолевого процесса эритроцитов и тромбоцитов, а также потреблением факторов свертывания крови в условиях диффузного тромбообразования.

Гиперволемиа, увеличение вязкости крови, нарушение почечного кровотока и активации системы ренин-ангиотензин II – АДГ - патогенетические факторы, которые обуславливают стойкую симптоматическую гипертензию при болезни Вакеза. Для болезни Вакеза, в отличие от вторичных эритроцитозов, характерно снижение уровня эритропоэтина в плазме крови.

Наследственный (семейный) эритроцитоз.

На сегодняшний день этиология и патогенез заболевания мало изучены. Отличается это заболевание от болезни Вакеза неопухолевым характером активации пролиферации эритроидных клеток костного мозга.

Непосредственной причиной вторичных абсолютных эритроцитозов является повышение образования эритропоэтина.

Наиболее часто это обуславливают следующие состояния:

- 1) хроническая гипоксия любого генеза. Эритроцитоз при гипоксии имеет компенсаторный характер.
- 2) локальная ишемия почки или обеих почек, режы печени, селезенки (при кистах в них; отеке; стенозе артерий; воспалении);
- 3) опухолевый рост, сопровождающийся продукцией эритропоэтина (опухоль почки, печени, селезенки);
- 4) высокогорье (развивается адаптивный эритроцитоз).

При вторичных абсолютных эритроцитозах имеют место признаки диффузной активации пролиферации эритрокариоцитов в костном мозге в сочетании с увеличением концентрации эритропоэтина в плазме крови. Содержание ретикулоцитов может достигать 2-10%. Наблюдается умеренная полицитемическая гиперволемиа, повышение вязкости крови и гематокрита. В сосудах микроциркуляторного русла возможны агрегаты эритроцитов и микротромбы. Нередко повышается АД и нагрузка на сердце.

Понятие о тромбоцитозах и тромбоцитопениях

Число тромбоцитов у здоровых лиц составляет от $180 \cdot 10^9/\text{л}$ до $320 \cdot 10^9/\text{л}$ (в зависимости от метода исследования).

Тромбоцитоз – увеличение числа тромбоцитов выше $400 \cdot 10^9/\text{л}$.

Первичный тромбоцитоз – результат увеличения пролиферации тромбоцитов в костном мозге, редко имеет изолированный характер, чаще – проявление миелоидной метаплазии костного мозга. Наблюдается при эритремии, хроническом миелолейкозе и миелофиброзе.

Вторичный тромбоцитоз возникает на фоне какого-либо заболевания. Вторичный тромбоцитоз (реактивный) обычно не столь выражен как первичный, реже осложняется тромбозом или кровотечением и исчезает при устранении причины.

Тромбоцитопения – имеет значение в клинической практике, если число тромбоцитов ниже $60 \cdot 10^9/\text{л}$ сопровождается геморрагическим синдромом.

Количественные и качественные изменения клеток белой крови. Значение лейкоцитарной формулы для клиники

У здоровых взрослых людей в периферической крови количество лейкоцитов регистрируют в пределах от 4 до $9 \cdot 10^9/\text{л}$.

Основная функция зрелых лейкоцитов – обеспечение неспецифической и специфической резистентности организма на клеточном уровне. Регуляция срочного перераспределения лейкоцитов из депо осуществляется гормонами стресса и сопровождается лейкоцитозом.

При срочной адаптации содержание лейкоцитов в крови пополняется из двух депо:

- 1) маргинальный пул (зрелые нейтрофилы);
- 2) костномозговой резерв (с помощью радиоизотопного метода установлено, что при патологических процессах быстрое нарастание числа гранулоцитов за счет мобилизации из костного мозга начинается на 5-е сутки и сопровождается палочкоядерным сдвигом влево).

Количественные изменения в лейкограмме представлены:

- 1) поликлональными реактивными состояниями (лейкоцитозы, лейкопении);
- 2) и моноклональными состояниями, которые характерны для самостоятельных заболеваний системы крови - лейкозов и лимфосарком.

Качественные изменения лейкограммы бывают:

- 1) Регенеративными (к/м – многоклеточный, периферическая кровь - увеличение незрелых и созревающих лейкоцитов).
- 2) Дегенеративными (к/м – малоклеточный; в крови преобладают зрелые и отсутствуют созревающие лейкоциты). Выявляют кариопикноз, кариорексис, гиперсегментацию ядер; токсическую зернистость, вакуолизацию цитоплазмы; наличие в лейкоцитах патологических включений.
- 3) Патологические изменения характерны для лейкозов. Лейкоциты похожи на нормальные клетки, но свои функции в тканях не выполняют.

Чаще всего в ответ на повреждения со стороны лейкограммы развивается лейкоцитоз, реже – лейкоидная реакция и лейкопения.

Лейкоцитозы и лейкопении могут быть физиологическими и патологическими.

Физиологические - развиваются после еды, испуга, на фоне различных стрессовых ситуаций, имеют кратковременный характер.

Механизм возникновения физиологических количественных изменений лейкоцитов периферической крови – это их перераспределение, как правило, зрелых нейтрофилов из маргинального пула посткапиллярных венул.

В патологии наиболее частыми причинами реактивных изменений белой крови являются:

- 1) инфекции и септические состояния;
- 2) асептические некрозы тканей (инфаркт миокарда, почки, селезенки, асептический некроз головки бедренной кости);
- 3) аутоиммунные повреждения тканей (коллагенозы);
- 4) метастатическое поражение костного мозга.

Разновидностью реактивного лейкоцитоза в патологии является лейкомоидная реакция. *Лейкомоидная реакция* – всегда проявление гиперергического ответа на действие повреждающего фактора чрезмерной силы. Она развивается при крайне тяжелом течении заболевания и исчезает после применения адекватных методов лечения. Следует помнить, что в динамике развития болезни лейкоцитоз может смениться лейкомоидной реакцией с последующим развитием лейкопении, что отражает включение защитных резервов со стороны лейкона и их истощение.

Качественные и количественные патологические изменения в лейкоине наблюдаются при лейкозах. *Лейкозы* – это опухоли кроветворной системы, развивающиеся в костном мозге. Мишенью опухолевой трансформации при лейкозах являются кроветворные бипотентные и унипотентные клетки-предшественницы, реже стволовая кроветворная клетка.

Особенностью лейкозов является системный характер. Системность может быть изначальной, развиваться постепенно по ходу заболевания, но может и отсутствовать в течение долгого времени. Лейкозам свойственно: первичное поражение костного мозга и преимущественно диффузная инфильтрация кроветворных органов опухолевыми клетками.

Первичный лейкозный клон какое-то время сосуществует с нормальным клоном, но, обладая преимуществом в росте, опухолевый клон приводит к сокращению объема нормального кроветворения, что проявляется панцитопенией (анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией). Следовательно, накопление лейкозной массы сопровождается развитием недостаточности костномозгового кроветворения. Угнетение нормального гемопоэза может быть связано также с выработкой опухолевыми клетками ингибиторов гемопоэза.

Все лейкозы делят на острые и хронические.

Субстрат острых лейкозов представлен только бластными клетками, которые не способны к дифференцировке.

При хронических лейкозах субстрат опухоли представлен клоном клеток, родоначальница которых способна к дифференцировке.

По направленности дифференцировки острые и хронические лейкозы разделяют на миелогенные и лимфогенные.

В настоящее время среди различных классификаций лейкозов наибольшее признание получила классификация франко-американско-британской группы экспертов (FAB, 1976, 1991).

Принцип классификации – морфоцитохимический (1976) с применением методов фенотипирования и цитогенетического анализа (1991).

Согласно этой классификации при миелогенных острых лейкозах различают семь типов бластных клеток (1976, 1991).

- M_0 – острый миелобластный лейкоз с минимальной миелоидной дифференцировкой бластов.
- M_1, M_2, M_3 – преимущественно гранулоцитарная дифференцировка клеток, различающаяся степенью цитоплазматической «зрелости»:
- M_4, M_5 – преимущественно моноцитарная дифференцировка лейкозных клеток;
- M_6 – острый эритромиелоз (эритробластный) лейкоз;
- M_7 – острый мегакариобластный лейкоз.

Среди острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) выделено три типа:

- L_1 – ОЛЛ, встречающийся у детей,
- L_2 – ОЛЛ взрослых и
- L_3 – редкие случаи ОЛЛ с бластными элементами, морфологически напоминающими лимфому Беркитта.

В диагностике ОЛЛ обязательное иммунофенотипирование опухолевых клеток позволяет выявить Т- или В-клеточную природу ОЛЛ.

Хронические миелоидные и лимфоидные лейкозы обозначают как миело- и лимфопролиферативные заболевания.

Миелопролиферативные заболевания:

1. Хронический миелолейкоз;
2. Сублейкемический миелоз (миелофиброз, остеомиелосклероз);
3. Эритремия (истинная полицитемия);
4. Хронический миеломоноцитарный лейкоз;
5. Хронический моноцитарный лейкоз;
6. Хронический мегакариоцитарный лейкоз (идиопатическая тромбоцитемия).

Хронические лимфогенные опухоли разделяют на Т- и В-клеточные лимфопролиферативные заболевания.

1. Лимфопролиферативные заболевания, первично возникающие в костном мозге – лейкозы.
2. Для первичного расположения опухолей при лимфопролиферативных заболеваниях вне костного мозга используется термин «лимфосаркома».

В зависимости от общего количества лейкоцитов и наличия бластов в периферической крови различают следующие формы лейкозов:

- 1) лейкоемические (Лейкоцитоз >50 Г/л, много бластов);
- 2) сублейкемические (Лейкоцитоз <50 Г/л, много бластов);
- 3) лейкопенические (Содержание лейкоцитов $<4,0$ Г/л, небольшое количество бластов);
- 4) алейкемические (Содержание лейкоцитов в периферической крови в пределах нормы, бласты отсутствуют. В костном мозге содержание бластов свыше 5%).

Широкое внедрение в клиническое обследование больного подсчета количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы связано с именем немецкого гематолога А. Шиллинга. А. Шиллинг в 1911 г установил весьма схематичные типовые (неспецифические) нарушения лейкоцитарной формулы при инфекционных заболеваниях.

В острой стадии заболевания наступает увеличение нейтрофильных клеток и сдвиг влево («нейтрофильная боевая фаза»). Эозинофилы отсутствуют.

Когда острые явления утихают, сдвиг влево уменьшается, появляются эозинофилы – «алая заря выздоровления».

Количество лейкоцитов приближается к норме, а моноциты увеличиваются («моноцитарная защитная фаза»).

В период выздоровления в крови повышается содержание лимфоцитов и эозинофилов («лимфоцитарно-эозинофильная оздоровительная фаза»).

Несмотря на схематичность учения А. Шиллинга о фазах лейкоцитарных реакций, оно является хорошей базой для современного понимания динамики перемен лейкоцитарных реакций на разных стадиях болезни, объясняемых стадийностью стресс-реакции.

Подсчет лейкоцитарной формулы, общего содержания лейкоцитов и сопоставление картины крови с клиникой заболевания позволяют:

- 1) определить лейкоцитарный профиль (абсолютное содержание отдельных видов лейкоцитов);
- 2) выявить вид лейкоцитоза или лейкопении (нейтрофильный, лимфоцитарный, моноцитарный, эозинофильный, базофильный);
- 3) установить механизмы возникновения наблюдаемых реакций;
- 4) определить характер клеточных реакций лейкоцита: защитно-приспособительный или патологический;
- 5) определить степень тяжести и прогноз заболевания;
- 6) в некоторых случаях выявить причину наблюдаемой реакции;
- 7) заподозрить лейкоз или лимфосаркому.

Патогенетическое обоснование изменений СОЭ

В норме СОЭ составляет: у мужчин – 4-10 мм/ч; у женщин – 5-15 мм/ч; у новорожденных – 2 мм/ч.

Согласно закону всемирного тяготения скорость притяжения частицы к Земле зависит:

- 1) от ее массы;
- 2) заряда;
- 3) вязкости окружающей среды (плазмы).

Величина СОЭ меняется при многих заболеваниях и зависит от следующих факторов:

- *От количества и качественного состава белков плазмы.* Если заболевание сопровождается увеличением в крови грубо дисперсных белков (глобулины, фибриноген, белки острой фазы), СОЭ ускоряется, поскольку белки «снимают» отрицательный заряд эритроцитов, последние меньше отталкиваются друг от друга, агрегируют.
- *От вязкости крови и количества эритроцитов.* Вязкость крови, прежде всего, зависит от количества эритроцитов. При анемиях количество эритроцитов снижено, вязкость – уменьшается – СОЭ – ускорена. При эритроцитозах количество эритроцитов увеличено, вязкость – увеличена, СОЭ – замедлена (чем больше отрицательно заряженных эритроцитов, тем сильнее они отталкиваются друг от друга, поэтому СОЭ замедляется).
- *От содержания холестерина и лецитина.* Холестерин адсорбируется на эритроцитах – СОЭ ускоряется. Лецитин замедляет СОЭ.
- *От изменения относительной плотности эритроцитов.* В случаях увеличения осмотического давления плазмы крови эритроциты обезвоживаются – СОЭ – ускоряется. В случаях снижения осмотического давления крови и повышения проницаемости мембран эритроцитов (гипоксия), эритроциты набухают, их плотность снижается – СОЭ замедляется.

Заключение

Анализ представленной в лекции информации позволяет утверждать, что регулярная комплексная оценка показателей общего анализа крови у конкретного пациента способствует врачу провести патогенетическое обоснование состояния его реактивности и динамики развития заболевания.

Литература

1. Сборник ситуационных задач по курсу общей и частной патофизиологии /учебное пособие/ [сост: Е.И. Губанова, Л.Н. Рогова, И.А. Фастова] - Минздравсоцразвития РФ, ВолгГМУ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - С. 16-22.
2. Дизрегуляторная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского. - М.: Медицина, 2012. - 632 с.
3. Литвицкий П.Ф. Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—624 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
4. Литвицкий П.Ф. Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—792 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
5. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 3-е издание. – Москва – Тверь : ООО «Изд-во Триада», 2011. – 368 с.
6. Неспецифические механизмы развития болезней: Учебное пособие /Сост. Е.И. Губанова, Л.Н. Рогова, Н.Ю. Дзюбенко ; под ред. Е.И.Губановой.- Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011 – 76 с.
7. Практическая и лабораторная гематология / С.М. Льюис, Б. Бэйн, И. Бэйтс; пер. с англ. под ред. А.Г. Румянцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 672 с. : ил.