

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА МОЗ УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ГЕМАТОЛОГІЇ І ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ

3 (10)' 2010

Головний редактор: С.А. ГУСЄВА

Редакційна колегія:

К. М. Абдулкадіров (*Росія*), Д. А. Бази́ка, В. Г. Бебешко, С. С. Бессмельцев (*Росія*), К. М. Брусова,
Я. І. Виговська, С. В. Видиборець, С. М. Гайдукова, І. В. Дзюблик, Г. М. Драник, М. О. Дружина, І. С. Дягіль,
Л. М. Ісакова, Л. О. Ковалкіна, Т. І. Козарезова (*Білорусія*), Ю. Й. Кудрявець, Г. М. Липкан, В. Є. Логінський,
Ж. М. Мінченко, П. М. Перехрестенко, О.А. Рукаві́цин (*Росія*), А. В. Старіков, А. С. Тимченко (*заступник
редактора*), Н. М. Третяк, О. О. Федоровська, Н. В. Харченко, А.А. Чумак, К.М. Шатрова

Редакційна рада: Д. Ф. Глузман, А. Дмошинська (Польща), І. С. Зозуля, В. Л. Новак, Є. О. Селіванов (*Росія*)

Рекомендовано:

Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України
Протокол № 3 від 10.03.2010 р.

Постановою президії ВАК України від 12.06.2002 р. № 1-05/6 та від 15.01.2003 р. № 1-05/1

«Український журнал гематології та трансфузіології» включено до переліку наукових фахових видань
України з медичних наук і біології

Адреса редакції:

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 483-16-61, 285-40-41,

E-mail: gushem@yandex.ru

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13097-1981 ПР від 07.09.2007 р.

«Український журнал гематології та трансфузіології» можна передплатити
у бідь-якому відділенні поштового зв'язку.

Передплатний індекс журналу — 23871.

Підп. до друку 21.02.2010, Формат 60 x 84 1/8. Папір офс. Гарнітура «Таймс».

Друк офс. Ум. друк. арк. 6,5 Обл.-вид. арк. 7,4. Тираж 500 прим. Зам. 184

Видавництво «Логос»,

01030, Київ-30, вул. Богдана Хмельницького, 10

Свідоцтво ДК № 201 від 27.09.2000 р.

Целковите або часткове розмножування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Андреева С.В., Дроздова В.Д., Кавардакова Н.В.

ОСОБЛИВОСТІ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ ПРИ В-ЛІНІЙНІЙ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ 5

Козубович Р.М., Томілін В.В., Перехрестенко П.М.

АЛГОРИТМ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕМОРАГІЧНОГО СИНДРОМУ В НЕВІДКЛАДНІЙ ХІРУРГІЇ.. 11

Аношина М.Ю., Третьак Н.М., Коваль А.І., Яговдік М.В., Горяінова Н.В., Вакульчук О.М.

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ МІЄЛОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ 16

Погоріла О.І.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ 19

Павлюк Р.П.

АНТИГЕН C^w СИСТЕМИ РЕЗУС: ТЕОРЕТИЧНІ І ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ 24

Святецька В.М., Гарманчук Л.В., Сенчило Н.В., Кульчіков А.Є., Макаренко А.М.

РІВЕНЬ ЦИРКУЛІРУЧХ ІУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З ІНДУКОВАНИМ ІНСУЛЬТОМ 27

Березюк О.М.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ 30

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Сергієнко О.В., Видиборець С.В.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ У ДОНОРІВ КРОВІ37

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андреева С.В., Дроздова В.Д., Кавардакова Н.В.

ОСОБЕННОСТИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПРИ В-ЛИНЕЙНОМ ОСТРОМ
ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ 5

Козубович Р.Н., Перехрестенко П.М., Томилин В.В.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА В НЕОТЛОЖНОЙ
ХИРУРГИИ 11

Аношина М.Ю., Третьяк Н.Н., Коваль А.И., Яговдик М.В., Горяинова Н.В., Вакульчук А.М.

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ
ОСТРОЙ МИЕЛОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ 16

Погорелая О.И.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ
ЛИМФОМАМИ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ 19

Павлюк Р.П.

АНТИГЕН C^w СИСТЕМЫ РЕЗУС: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 24

Святецкая В.Н., Гарманчук Л.В., Сенчило Н.В., Кульчиков А.Е., Макаренко А.Н.

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ИНДУЦИРОВАННЫМ ИНСУЛЬТОМ 27

Березюк О.М.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ 30

НА ПОМОЩЬ ВРАЧУ-ПРАКТИКУ

Сергиенко А.В., Выдыборец С.В.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДОНОРОВ
КРОВИ 37

CONTENS

ORIGINAL ARTICLES

- Andreieva S.V., Drozdova V.D., Kavardakova N.V.*
PECULIARITY OF THE CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN B-LINEAGE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN 5
- Kozubovych R., Perekhrestenko P., Tomilin V.*
PROPHYLACTIC ALGORITHM OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN URGENT SURGERY 11
- Anoshina M. JU, Tretjak N.N., Koval A.I., Jagovdik M. V, Gorjainova N.V., Vakulchuk A.M.*
INDICATORS OF THE LIPID PEROXIDATION IN DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA 16
- Pogorila O.I.*
IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF NON HODGKIN LYMPHOMAS WITH INFECTIOUS COMPLICATIONS 19
- Pavljuk R.P.*
ANTIGENE C^w OF THE RHESUS SYSTEM: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS 24
- Svyatetska V.N., Garmantzuk L.V., Sentshilo N.V., Kultchikov A.E., Makarenko A.N.*
LEVEL OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEX IN BLOOD SERUM OF EXPERIMENTAL ANIMAL WITH INDUCED INSULT 27
- Berezuk O. M.*
INVESTIGATION OF ERYTHROPOIETIN PRODUCTION IN PATIENT WITH ANEMIC SYNDROM ON THE BACKGROUND OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA 30
- ### FOR PRACTIONER
-
- Sergienko O.V., Vydyborets S.V.*
LABORATORY DIAGNOSTICS OF IRON DEFICIENT BLOOD DONORS 37

УДК: 616-006.446.2-053.2:616-018.1

*Андрєєва С.В., Дроздова В.Д.,
Кавардакова Н.В.**Державна установа «Інститут
гематології та трансфузіології
АМН України»***Ключові слова:** *гостра лімфо-
бластна лейкемія, імунологічні під-
типи, хромосомні аномалії, діти.*

ОСОБЛИВОСТІ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ ПРИ В-ЛІНІЙНІЙ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

Резюме. Представлені результати цитогенетичних досліджень у 141 дитини з В-лінійною гострою лімфобластною лейкемією. Встановлено знижений відсоток випадків з нормальним каріотипом (15,4%) та високою гіпердиплоїдією (>50 хромосом) – 19,8%. При гіпердиплоїдії (>50 хромосом) підтверджена висока частота екстра копій тільки для хромосом (Хр)4, 6, 8, 17, 21. Серед типів перебудов делеції переважали над транслокаціями (50,0%, 29,8%, 42,3% проти 35,7%, 17,0%, 23,1%, відповідно) і лише у геномі аномальних В-клітин (В-ГЛЛ-ФАБ) домінували транслокації (57,1% проти 14,3%). При proV фенотипі до структурних перебудов частіше залучалися Хр11, 4, 9, при Common – Хр9, 11, 22, при preV – 9, 11, 16, при В-ГЛЛ – Хр8, 14. Загалом при В-лінійних ГЛЛ найчастіше до структурних перебудов залучалася Хр9, в середньому 20,6% (зокрема, при Common фенотипі – 21,3%), Хр11 – в середньому 16,3% (з найвищою частотою при proV – 57,1%).

ВСТУП

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) залишається найбільш частою неоплазією кровотворення в дитячому віці і складає приблизно 75% від всіх випадків лейкемій у дітей [1, 2]. Відомо, що ГЛЛ у дитячому віці виникає в результаті первинної пренатальної і вторинної постнатальної подій. Згідно сучасним уявленням, злаякісна трансформація гемопоетичних клітин відбувається в результаті транслокації між хромосомами, що є первинною подією, яка формується на ранніх етапах лейкозогенезу і визначає клініко-морфологічну характеристику підтипу ГЛЛ [3].

Аналіз метафазних хромосом (Хр) при ГЛЛ у дитячому віці показав, що нормальний каріотип зустрічається в 20 – 44% випадках [4, 5], а частота аномалій хромосом складає 80% [6]. Основні типи генетичних аномалій при ГЛЛ можна поділити на дві групи: кількісні аномалії, які призводять до порушення плоідності, і структурні аномалії. До першої групи відноситься гіподиплоїдія (менше 46 хромосом), яка виявляється у 5 – 8 % випадків дитячих ГЛЛ [7]. При гіподиплоїдії зрідка виявляється моносомія хромосом 5 і 7, які більш характерні для гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) [8]. Гіпердиплоїдія (47 – 50 хромосом) визначається в 10 – 15% випадків ГЛЛ у дітей. Найчастіше зустрічаються екстра копії ХрX, 8, 10, 21. Висока гіпердиплоїдія – це єдина найбільш часта цитогенетична аберація, що зустрічається в 25 – 30% всіх випадків при ГЛЛ у дитячому віці. Лейкемічні клітини мають 51 – 59 хромосом з додатковими копіями (Хр) X, 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21 та 22 [9]. Висока гіпердиплоїдія асоційована з preV та Common імунофенотипами і клітини з таким каріотипом особливо чутливі до антиметаболітної терапії [10].

Білететраплоїдія більш часто пов'язана з L2 морфологією (30%) та Т-клітинним імунофенотипом (47%) і більш старшим віком пацієнтів (медіана 8,6 років), у порівнянні з іншими групами плоідності. Псевдодиплоїдія розглядається у випадках зі структурними перебудовами, які призводять до зміни кількості генетичного матеріалу без зміни кількості хромосом і складає 25 – 40% випадків ГЛЛ [11].

До другої групи генетичних аберацій відносяться структурні перебудови хромосом, які відіграють найважливішу роль у розвитку неоплазії. Серед основних механізмів перебудов хромосом при ГЛЛ зустрічаються транслокації, делеції, інверсії, інсерції, дуплікації [12]. Замість виявлення невеликої кількості аномалій хромосом, що пов'язані із визначеним типом неоплазії, було встановлено значне різноманіття аномалій. При підтипі В-ГЛЛ (В-лейкемія/лімфома, L3-ФАБ) найбільш часто зустрічаються транслокації t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24), t(8;22)(q24;q11). Всі ці транслокації мають несприятливе прогностичне значення і пацієнти з такими абераціями відносяться до клінічної групи високого ризику перебігу захворювання [13].

Частота аномалій за участю Хр9 при ГЛЛ складає 7 – 12%. Серед типів перебудов реєструються делеції, інверсії, транслокації, ізохромосома довгого плеча. Точки поламок дистальних делецій короткого плеча спостерігаються в діапазоні від 9p11 до 9p24. При ГЛЛ частота аномалії t(9;22)(q34;q11) (філадельфійська хромосома - Ph+) складає 2,0–6,4% в дитячому віці і чітко збільшується з віком до 25–30% у дорослих. Ця транслокація, як правило, присутня при ГЛЛ із різним ступенем дозрівання В-клітинного диференціювання, а також при ГЛЛ із експресією мієлоїдних або Т-клітинних маркерів.

Наявність Ph-позитивної гіпердиплоїдії асоційована з рефрактерністю до хіміотерапії (ХТ) [12,14].

Аномалії, які пошкоджують диск 11q23, рееструються приблизно у 10,0% гострих лейкемій та більш, ніж у 85% випадків вторинних лейкемій, у пацієнтів після лікування інгібіторами топоізомерази II [15]. Серед цих аномалій привертає увагу t(4;11)(q21;q23), яка частіше виявляється у малюків. У таких випадках лейкемічні клітини мають риси дуже незрілих В-клітин (proB). Приблизно у 85% випадків із аномаліями 11q23, вік пацієнтів не перевищує 1 рік і у 50% - 2 роки. При цьому спостерігається гіперлейкоцитоз, анемія, ураження ЦНС, прогноз – дуже несприятливий [16].

За останній час з'явилися публікації щодо частоти залучення хромосом у різних популяціях. В одному з останніх досліджень у групі країн північної Європи було показано, що при ГЛЛ із В-лінійних попередників гіподиплоїдія виявлялася у 5%, висока гіпердиплоїдія, триплоїдія та тетраплоїдія – по 1% випадків [17]. Більш часто рееструються аномалії хромосом 9, 11, 22, 5, 12 при дослідженні ГЛЛ у дітей в Єгипті [18]. Цікавим епідеміологічним фактом є підвищена частота аномалій у групі високого ризику ГЛЛ – саме аномалій по диску 11q23 та t(9;22)(q34;q11) в країнах європейського співтовариства [19].

Таким чином, частота виявлення тих чи інших аномалій хромосом має значні географічні варіації. Саме тому проведення аналізу генетичного профілю гострих лейкемій на теренах геногеографічної зони України є обґрунтованим науковим завданням.

Метою дослідження було визначення відмінностей хромосомних перебудов за структурою клонів, типами перебудов та частотою залучення хромосом при різних імунних підтипах ГЛЛ в дитячому віці.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитогенетичні дослідження були проведені у 141 пацієнта з В-лінійними ГЛЛ. Серед пацієнтів було 58 дівчаток та 83 хлопчики. Вік пацієнтів становив від 4 місяців до 18 років. Препарати метафазних хромосом готували за загальноприйнятою методикою [12] і фарбували за GTG-методом. Хромосомні аномалії описували згідно міжнародної номенклатури ISCN 2009 [20].

Клон вважали нормальним тоді, коли не менше, ніж в 20 проаналізованих та в десяти каріотипованих метафазних клітинах не було виявлено хромосомних аномалій. Всі структури клонів у каріотипі при різних підтипах В-лінійних ГЛЛ були згруповані таким чином: нормальний клон (Н); нормальний та біятетраплоїдний клони (Н/4n±); аномальний (А); аномальний, біятетраплоїдний та нормальний (А/4n±/Н); еволюція клону (Е); незалежні клони (НК).

У групі обстежених досліджували клініко-гематологічні характеристики захворювання на час встановлення діагнозу: вік, стать, об'єм ініціальної пухлинної маси (ініціальний лейкоцитоз більше 10,0×Г/л та 50,0×Г/л, збільшення печінки більш за 3 см від реберного краю та/або селезінки, та/або збільшення лімфатичних вузлів більше 1 см та/або наявність пухлини межистіння, ураження ЦНС), ФАБ-підтип ГЛЛ із урахуванням морфологічних, цитохімічних та імунофенотипових ознак бластних клітин з виділенням за імунними маркерами (панель типуючих лейкемію CD) В-лінійних підтипів (proB-, Common-, preB-, В-ГЛЛ). Аналіз результатів досліджень проводили за допомогою програм "STATISTICA" (версія 6.0), "EXCEL".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для встановлення особливостей аномалій хромосом при різних підтипах В-лінійних ГЛЛ усі пацієнти за профілем імунних маркерів бластних клітин були поділені на чотири групи: 1) з імунофенотипом proB – 14 пацієнтів; 2) Common – 94 пацієнта; 3) preB – 26 пацієнтів, 3) В-ГЛЛ – 7 пацієнтів. Узагальнена клініко-гематологічна характеристика пацієнтів представлена в табл.1.

Як свідчать наведені дані, найбільш чисельною групою серед обстежених були пацієнти з Common-фенотипом віком до 5-ти (53,2%) та до

Таблиця 1

Клініко-гематологічні показники пацієнтів з В-лінійною ГЛЛ у дитячому віці

Клініко-лабораторні параметри	proB	Common	preB	В-ГЛЛ
Стать: дівчатка:хлопчики	9:5	37:57	11:15	1:6
Вік:				
до 5 років (до 2-х включно)	9(7)	50(10)	12(3)	4(0)
від 5 до 10 років	1	21	6	2
від 10 до 15 років	2	16	7	1
старше 15 років	2	7	1	0
середнє значення	5,9	6,7	7,0	5,6
Гепатомегалія понад 3 см	10	58	15	0
Збільшення селезінки	7	45	12	1
Ініціальне ураження ЦНС	1	7	1	1
Гіперплазія лімфовузлів	6	83	2	4
Геморагічний синдром	1	11	0	0
ФАБ-підтип:				
L1	12	78	16	0
L2	1	4	8	0
L1/L2	1	12	2	0
L3	0	0	0	7
Коекспресія антигенів	6	13	0	0
Гемоглобін (×г/л)	68,2	78,2	77,0	102,4
Тромбоцити (×Г/л)	84,0	92,6	86,9	54,1
Лейкоцити (×Г/л):				
менше 10,0	2	56	8	3
від 10,0 до 50,0	5	28	5	4
від 50,0 до 100,0	2	4	7	0
більше 100,0	5	6	6	0
середнє значення	109,1	22,8	45,8	20,8
Середня кількість бластних клітин в КМ	82,7	84,3	88,2	72,4

Розподіл кількісних аномалій каріотипу лейкемічних клітин у пацієнтів з В-лінійною ГЛЛ у дитячому віці*

Кількісні аномалії хромосом	1	2	3	4	5	6	Особисті дані
	%						
Нормальний	20,5	44,6	44,0	-	37,2	-	13,5(24,1)
Гіподиплоїдія	9,4	4,3	6,0	7,0	-	-	4,9
Псевдодиплоїдія	35,9	21,3	25,0	38,0	-	-	26,9
47-50 хромосом	7,7	-	-	13,0	-	-	8,5
більше 50 хромосом	24,4	29,7	25,0	28,0	25,4	30,0	19,8
Аномальні клони	50,0	55,3	-	-	75,0	-	75,9
Білятетраплоїдія	-	-	-	-	-	1,0	31,9

* - 1 – Тайвань (21), 2 – Оман (5), 3 – Польща (11), 4 – Німеччина (22), 5 – Німеччина (23), 6 – Австрія (24)

10-ти років (22,3%). Малюків до 2-х років частіше спостерігали у підгрупі з proV-фенотипом (50,0% у порівнянні з 10,6% у підгрупі з Common-фенотипом), що відповідає загально поширеній інформациі. Чисельність підлітків старше 15 років в наших дослідженнях була невеликою (10 пацієнтів, двоє з них – у підгрупі з proV-фенотипом, вісім- з Common). Гіперпластичний синдром найбільш часто був виражений у підгрупі з proV-фенотипом, а у підгрупах із Common- та preV-фенотипом гепато-спленомегалія виявлялася у майже половині пацієнтів, гіперплазія лімфовузлів у 88% пацієнтів підгрупи Common. За морфологічною ФАБ-класифікацією L1-підтип лімфобластів домінував при всіх імунних варіантах із В-попередників, L2-підтип найчастіше (30,8%) зареєстрували у випадках з preV-фенотипом. Неоднозначним є факт визначення коекспресії мієлоїдних чи Т-лінійних антигенів на лімфобластах, здебільшого, з proV-фенотипом (42,8% випадків), значно рідше з Common-фенотипом (13,8%). Серед гематологічних показників найбільш клінічно стабільною була група з Common-фенотипом, більш глибока тромбоцитопенія спостерігалася у пацієнтів з В-ГЛЛ. Гіперлейкоцитоз більше за $50,0 \times 10^9/\text{л}$ і $100,0 \times 10^9/\text{л}$ найчастіше виявлявся при proV- та preV-ГЛЛ (50,0%), рідше при Common-ГЛЛ (10,6%). У всіх підтипах ГЛЛ середній вміст бластних клітин у КМ перевищував 70,0%.

Аналіз хромосомних аномалій показав, що в середньому по всій групі В-лінійних ГЛЛ нормальний клон було виявлено у 19 випадках, що не перевищувало 13,5% всіх досліджених каріотипів. Але якщо додати 15 випадків мозаїчного каріотипу з білятетраплоїдією, сумарний показник становив 24,1%. Цей показник сягає нижньої межі даних, що наведені в літературі (частота від 20,5 до 44,0%)

[4,5]. Частота аномальних клонів складала 75,9%. За структурою аномалії хромосом були поділені на кількісні та структурні. Кількісні аномалії були згруповані таким чином: нормальний каріотип, гіподиплоїдія, псевдодиплоїдія, гіпердиплоїдія (47 – 50 хромосом), висока гіпердиплоїдія (більше 50 хромосом), аномальні клони та білятетраплоїдія. Порівняння особистих результатів розподілу кількісних аномалій із даними літератури представлені в таблиці 2.

Як видно з таблиці, наші дані можуть бути співставлені з аналогічними дослідженнями в інших країнах, окрім частоти білятетраплоїдних клонів, яка в наших дослідженнях становила 31,9% (45 випадків) та зниженої частоти високої гіпердиплоїдії – 19,8% (28 випадків) [9].

Аналіз частоти трисомії хромосом при різних типах гіпердиплоїдії представлено на рис. 1. Отримані результати показали, що при гіпердиплоїдії від 47 до 50 хромосом, найчастіше реєстрували екстра копії Хр5 (4 випадки) та 11, 12, 21 (по 3 випадки). При гіпердиплоїдії більше 50 хромосом найчастіше зустрічалися екстра копії Хр21 (27 випадків), Хр 8 (17 випадків), 4, 6 та 17 (по 16 випадків кожна). Ці дані частково співпадають із даними літератури про високу частоту трисомії Хр

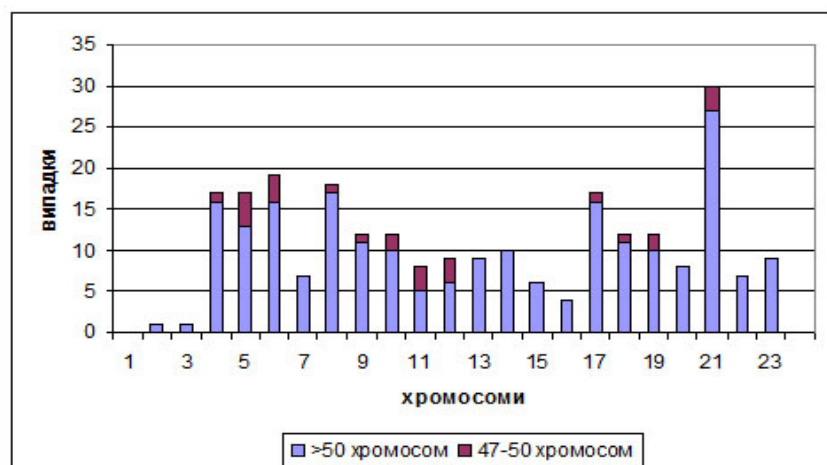


Рис. 1. Розподіл частоти екстра копій хромосом гіпердиплоїдних лейкемічних клонів (>50 хромосом, 47-50 хромосом) при В-лінійних ГЛЛ у дітей

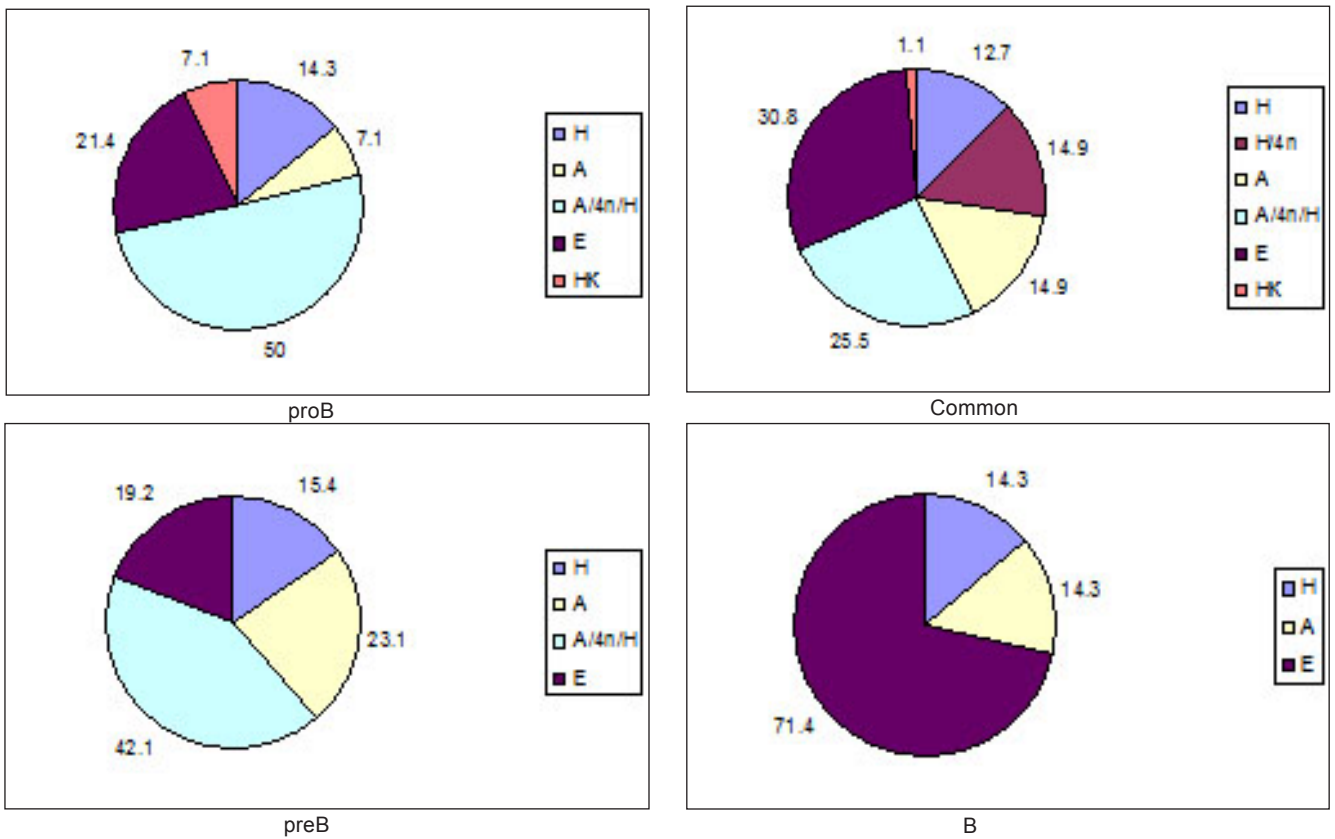


Рис. 2. Розподіл частоти каріотипів за структурою клонів лейкемічних клітин при різних В-лінійних ГЛЛ у дітей

4, 6, 17 та 21 при високій гіпердиплоїдії. Привертає увагу висока частота трисомії Хр8 в групі високої гіпердиплоїдії (більше 50 хромосом), а не в групі гіпердиплоїдії (47–50 хромосом) як про це свідчать дані літератури [9].

В групі з proB фенотипом коекспресія мієлоїдних та Т-клітинних маркерів виявлено у 6 випадках, що становило 42,8% (CD33 – 1; CD33, CD13 – 2; CD15, CD65 – 1, CD8 – 1).

Характеристика каріотипів за структурою клонів лейкемічних клітин при В-лінійних ГЛЛ представлена на рис. 2. Серед 14 каріотипів лейкемічних клітин у групі proB-ГЛЛ у половині випадків (50,0%) виявлявся мозаїчний каріотип у поєднанні з аномальним, біятетраплоїдним та нормальним клонами. Також спостерігали у 21,4% випадків еволюцію клону на час ініціального обстеження. В 6 випадках (42,8%) спостерігали додаткові біятетраплоїдні клони. Структурні аномалії хромосом були представлені: делеціями – 8 випадків (57,1%), транслокаціями – 5 випадків (35,7%), ізохромосою – 1 випадок (7,1%). Несприятлива за клінічним прогнозом транслокація t(4;11)(q21;q23) виявлена у 4 випадках (28,6%). Частіше за інші у структурні перебудови залучалося

довге плече Хр11 по дисках 11q23 (5 випадків) та 11q21 (3 випадки); загалом зареєстровано 8 подій (57,1%). Другими за частотою залучення до структурних перебудов були Хр4 (по диску 4q21) та Хр9 (по дискам 9p22, 9q12, 9q21) – по 4 випадки (28,6%) (рис. 3, 4).

У наших дослідженнях найбільш чисельною була друга група з імунофенотипом Common, до якої було віднесено 94 пацієнти. Коєкспресію мієлоїдних маркерів, яка обтяжує прогноз перебігу ГЛЛ, виявлено в 13 випадках, що становило 13,8% (CD33 – 6; CD33, CD4 – 1; CD33, CD13 – 4; CD5 – 1; CD4, CD7 – 1).

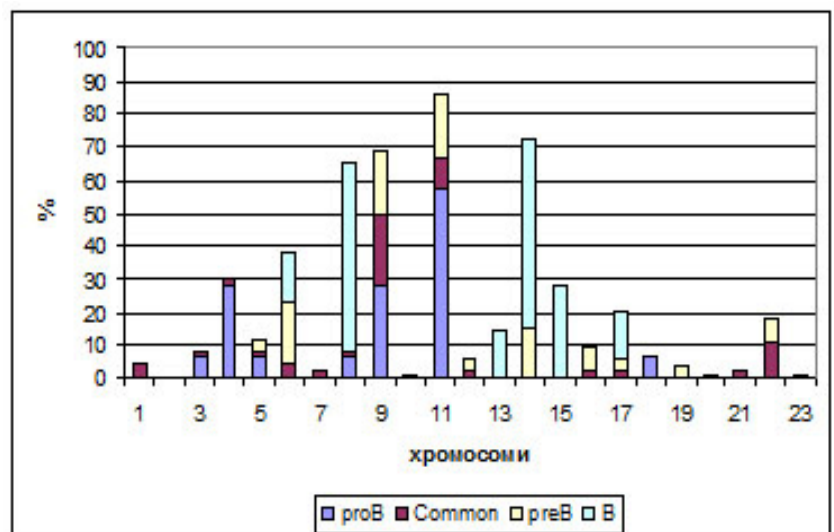


Рис. 3. Розподіл частоти залучення хромосом до структурних перебудов при В-лінійних ГЛЛ у дітей

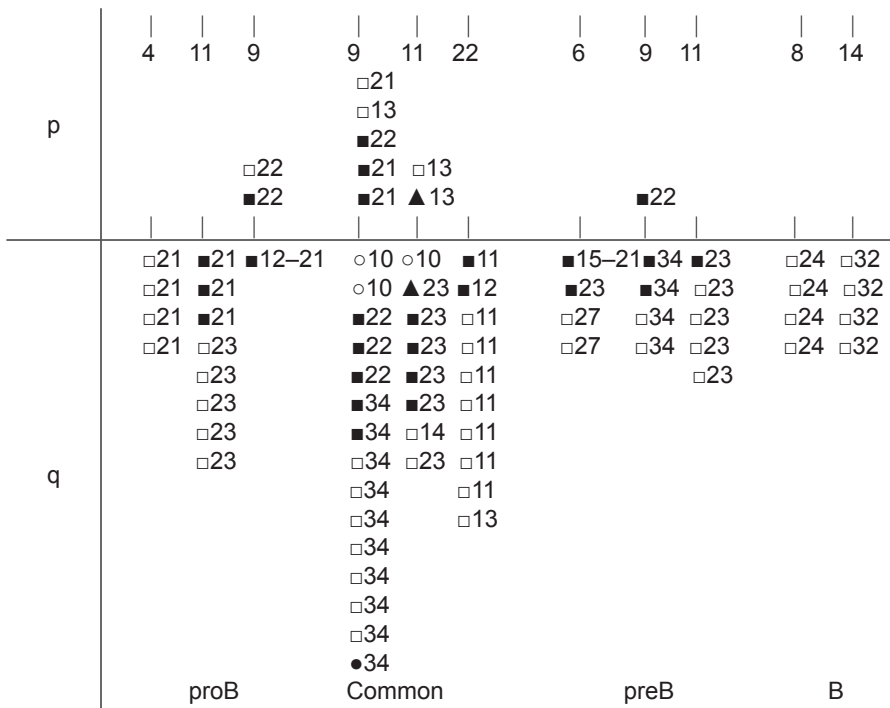


Рис. 4. Розподіл структурних перебудов в лейкомічних клітинах кісткового мозку при В-лінійних ГЛЛ у дітей

Примітки: 1) ■ – делеція, □ – збалансована транслокація, ○ – ізохромосома, ▲ – перичентрична інверсія, ● – похідна 2) p – коротке плече, q – довге плече

Нормальний каріотип виявлено в 12,7% випадків, а разом із білятетраплоїдним клоном – 27,6%. Важливо відзначити, що майже в третині випадків (30,8%) спостерігали еволюцію клонів або спостерігали додаткові білятетраплоїдні клони. Типи структурних аномалій хромосом в клітинах із Common-фенотипом були представлені делеціями у 32 випадках (34,0%), транслокаціями – у 16 випадках (17,0%), ізохромосоמוю у 3 випадках (3,2%), перичентричною інверсією – в 1 випадку (1,1%). Найчастіше до структурних перебудов залучалася Хр9 (20 випадків – 21,3%) по дискам 9p13, 9p21, 9p22, 9q10, 9q22 і 9q34. Всі транслокації по диску 9q34 були пов'язані з t(9;22)(q34;q11), частота якої становила 7,4%. Наступними, за частотою структурних аномалій, були Хр22 із залученням дисків 22q11, 22q12 та 22q13 (загалом, 10 подій або 10,6%) та Хр11 за участю дисків 11p13, 11q10, 11q14 та 11q23 (загалом, 10 подій або 10,6%). Моносомії спостерігали в Хр5 та 7 (3 та 1 випадки, відповідно).

Нами вперше були виявлені транслокації t(1;9)(q23;p13), t(10;11)(p13;q14) та t(12;21)(p13;p12), які раніше не були описані в літературі. До групи з імунофенотипом preB-ГЛЛ було віднесено 26 пацієнтів. Нормальний каріотип виявлено у 15,4% пацієнтів, у 19,2% – спостерігали еволюцію клонів. У 42,1% спостережень виявлявся мозаїчний каріотип у поєднанні з аномальним, білятетраплоїдним та нормальним клоном. У 7 випадках (26,9%) відмічали додаткові білятетраплоїдні клони. Типи структурних аномалій хромосом були представ-

лені делеціями – 12 випадків (46,1%), транслокаціями – 6 випадків (23,1%), ізохромосоמוю – 1 випадок (3,8%). Найчастіше до структурних перебудов залучалася Хр9 та Хр11 (по 5 випадків – 19,2%). Транслокація t(9;22)(q34;q11) зареєстрована в 2 випадках. Аномалії Хр6 зустрічалися в 4 випадках (15,4%). Цікавим є факт наявності структурних аномалій Хр16 (1 перичентрична інверсія inv(16)(p13q22) та 2 дистальні делеції по диску 16q22). Зазвичай, ці аномалії характерні для ГМЛ.

В-ГЛЛ (L3-ФАБ лейкомія/лімфома) була встановлена у 7 пацієнтів. Найчастіше за структурою клонів в цій, особливій за лейкозогенезом групі ГЛЛ, реєстрували еволюцію клонів – 5 випадків (71,4%). За типами перебудов спостерігали 6 транслокацій (85,7%) та 1 делецію (14,3%). Найчастіше до структурних перебудов за рахунок транслокації t(8;14)(q24;q32) залучалися Хр8 та 14 (4 випадки (57,1%)).

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать, що для всіх підтипів В-лінійних ГЛЛ є характерним неоднорідний за структурою каріотип лейкомічних клітин. Серед особливостей нашої виборки реєструється зниження відсотку нормальних каріотипів (13,5%). Серед кількісних аномалій (анеуплоїдій) відсоток випадків з високою гіпердиплоїдією є нижчим за літературні посилання і становить 19,8%. Визначена в нашому дослідженні висока частота екстра копії хромосом співпадає зі спостереженнями інших науковців лише відносно Хр 4, 6, 17 та 21 [7, 11, 23, 24]. Окрім того, визначена висока частота трисомії Хр8 у випадках високої гіпердиплоїдії, в той час, як в літературі ця трисомія частіше описана при гіпердиплоїдії від 47 до 50 хромосом.

Серед типів структурних перебудов хромосом при ГЛЛ з В-лінійних попередників (proB, Common та preB) домінували делеції та транслокації. При цьому відсоток делецій переважав над транслокаціями (50,0%, 29,8%, 42,3% проти 35,7%, 17,0%, 23,1%, відповідно) і лише у геномі аномальних В-клітин домінували транслокації (57,1% проти 14,3%). Ці дані можуть свідчити про те, що для маніфестації ГЛЛ із В-лінійних попередників у дитячому віці необхідні додаткові (вторинні) до транслокацій перебудови, що призводять до незба-

лансованості геному і, можливо, згідно даним літератури, до втрати пухлинсупресуючих генів.

Порівняння частоти залучення хромосом до структурних перебудов показало, що в клітинах з імунним підтипом proB частіше зустрічаються аномалії Xp11, 4, 9, при Common – Xp9, 11, 22, при preB – Xp9, 11, 6, при підтипі B – Xp8 та 14. Це свідчить про високу частоту ушкоджень Xp9 та 11 в лейкомічних клітинах при ГЛЛ із В-лінійних попередників. Максимальна частота аберацій із залученням Xp9 складала 21,3% в групі з Common-фенотипом, в числі яких 7,4% прийшлися на транслокацію t(9;22)(q34;q11). У всій групі з В-лінійними ГЛЛ частота аномалій Xp9 складала 20,6%, що перевищувало літературні дані більше ніж на половину [12, 14]. Максимальна частота залучення до перебудов Xp11 становила 57,1% випадків при proB фенотипі, а у всій групі з В-лінійними ГЛЛ - 16,3%, що на половину перевищує такі показники наведені в літературі [15].

Таким чином, імунологічні підтипи педіатричних В-лінійних ГЛЛ показали значну гетерогенність кількісних та структурних хромосомних аномалій, що є свідченням генетичної неоднорідності лейкомічної пухлини.

ВИРАЗ ПОДЯКИ:

співробітникам референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань (зав.лабораторією Кремінська О.С.) центру дитячої онкогематології та трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні „ОХМАТДИТ” МОЗ України за співпрацю у проведенні морфологічних та імунологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S. et al. Cancer Statistics 2000. *CA Cancer J. Clin.*, 2000; 50: 7 – 33.
2. Pui C.H., Robinson L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008; 371 (9617): 1030 – 1043.
3. Hijalgrim L.L., Madsen H.O., Melbye M. et al. Presence of clone-specific markers at birth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Br. J. Cancer* 2002; 87 (9): 994 – 999.
4. Chang H.H., Lu M.Y., Jou A.T. et al. Cytogenetics in childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan: a single-institutional experience. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 23 (6): 495 – 506.
5. Udayakumar A.M., Bashir W.A., Pathare A.V. et al. Cytogenetic profile of childhood acute lymphoblastic leukemia in Oman. *Arch. Med. Res.* 2007; 38 (3): 305 – 312.
6. Van Delft F.W., Bellotti T., Luo Z. et al. Prospective gene expression analysis accurately subtypes acute leukemia in children and establishes a commonality between hyperdiploidy and t(12;21) in acute lymphoblastic leukemia. *Dr. J. Haematol.* 2005; 130 (1): 26 – 35.

7. Johansson B., Mertens F., Mitelman F. Clinical and biological importance of cytogenetic abnormalities in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Med.* 2004; 36 (7): 492 – 503.
8. South S.T., Frazer J.K., Brothmann A.R., Chen Z. Unexpected cytogenetic finding in acute lymphoblastic leukemia: a case of del(5q) with a cryptic t(12;21). *Cancer Genet. Cytogenet.* 2006; 168 (2): 177 – 178.
9. Pui C.H., Evans W.E. Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 605 – 615.
10. Secker-Walker L.M. Prognostic and Biological Importance of Chromosome Findings in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1990; 49 (1): 1 – 13.
11. Jurkowska M., Malinowska I., Brycz-Witkowska J., Rokicka-Milewska R. Chromosomal aberration in differential diagnosis and prognosis in childhood acute leukemias. *Med. Wieku. Rozwoj.* 2003; 7(3): 335 – 346.
12. Rooney D.E., Czepulkovsky B.H. Human Cytogenetics. A practical Approach. Malignancy and Acquired Abnormalities. Second edition. Oxford, New York, Tokyo: IRL Press at Oxford University Press, 1995: 293 p.
13. Lones M.A., Sanger W.G., Le Beau M.M. et al. Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents: a report from Children's Cancer Group Study CCG-E08. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 263: 169 – 178.
14. Kwon Y.J., Lee J.W., Kim M.S. et al. Cytogenetic analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution in Korea. *Int. J. Hematol.* 2009; 89 (2): 150 – 158.
15. Auxenfans E., Morel P., Lai J.L. et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia with t(4;11): report on two cases and review of the literature. *Ann. Hematol.* 1992; 65 (3): 143 – 146.
16. Secker-Walker L.M. On behalf of the European 11q23 Workshop Participants. General report on the European Union Concerted Action Workshop on 11q23. *Leukemia* 1998; 12: 776-778.
17. Forestier E., Andersen M.K., Autio K. et al. Cytogenetic patterns in ETV6/RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A Nordic series of 245 cases and review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46 (5): 440 – 450.
18. Settin A., Hagggar M., Al Dosoky T. et al. Prognostic cytogenetic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia: cases from Mausoura, Egypt. *Hematology* 2006; 11 (5): 341 – 349.
19. Ribera J.M., Ortega J.J., Oriol A. et al. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trials. *Haematological* 2002; 87 (2): 154 – 166.
20. Shaffer L.G., Tommerup N. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Karger 2009: 139p.
21. Chang H.H., Lu M.Y., Jou A.T. et al. Cytogenetics in childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan: a single-institutional experience. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 23 (6): 495 – 506.

22. *Raimondi S.C.* Current status of Cyogenetic Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1993; 81 (9): 2237 – 2251.

23. *Harbott J., Ritterbach J., Ludwig W.-D. et al.* Clinical relevance of chromosomal aberrations in childhood ALL: Cytogenetic data of the German therapy studies. *Acute Leukemias IV*. 1994: 317 – 321.

24. *Rieder H., Fonatsch C.* Cytogenetic findings in acute leukemias. *Acute Leukemias IV*. 1994: 413 – 419.

ОСОБЕННОСТИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПРИ В-ЛИНЕЙНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

Андреева С.В., Дроздова В.Д., Кавардакова Н.В.

Резюме. Представлены результаты цитогенетических исследований у 141 ребенка с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Установлен низкий процент случаев с нормальным кариотипом (15,4%) и высокой гипердиплоидией (>50 хромосом) – 19,8%. При гипердиплоидии (>50 хромосом) подтверждена высокая частота эктра копий только для хромосом (Xp)4, 6, 8, 17, 21. Среди типов перестроек делеции преобладали над транслокациями (50,0%, 29,8%, 42,3% против 35,7%, 17,0%, 23,1%, соответственно) и только в геноме аномальных В-клеток (В-ОЛЛ-ФАБ) доминировали транслокации (57,1% против 14,3%). При proB фенотипе в структурные перестройки чаще вовлекались Xp11, 4, 9, при Common – Xp9, 11, 22, при preB – 9, 11, 16, при В-ОЛЛ – Xp8, 14. Суммарно при В-линейных ОЛЛ наиболее часто в структурные перестройки вовлекалась

Xp9, в среднем 20,6% (в частности, при Common фенотипе – 21,3%), Xp11 – в среднем 16,3% (с наивысшей частотой при proB – 57,1%).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, иммунологические подтипы, хромосомные аномалии, дети.

PECULIARITY OF THE CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN B-LINEAGE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

Andreeva S.V., Drozdova V.D., Kavardakova N.V.

Summary. Result of the cytogenetic investigations in 141 children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia were presented. Lower percent with normal karyotype (15,4%) and high hyperdiploidy (>50 chromosomes) – 19,8% were established. High frequency of extra copy chromosomes (Chr)4, 6, 8, 17 21 were done. Among rearrangement types deletions were predominated over translocation (50,0%, 29,8%, 42,3% vs 35,7%, 17,0%, 23,1 %, respectively) and only in abnormal B-cells (B-ALL, FAB) translocation were prevailed (57,1% vs 14,3%). In proB phenotype in structural changes more often Chr 11, 4, 9, in Common – Xp9, 11, 22, in preB – 9, 11, 16, in B-ALL – Xp8, 14 were involved. Totally in B-lineage ALL, Chr9 more often was involved in structural rearrangements in 20,6% (in particular, in Common phenotype – 21,3%), Xp11 – in 16,3% (with the highest frequency in proB – 57,1%).

Key words: acute lymphoblastic leukemia, immunologica types, chromosomal abnormalities children.

Адреса для листування:

Андреева Світлана Василівна
04060, м.Київ, вул. М.Берлінського,12
e-mail: asvetla@rambler.ru

Надійшла 31.03.2010

УДК 616.151.07

Козубович Р.М., Томілін В.В*.
Перехрестенко П.М.*,

Київська міська клінічна лікарня №9

* ДУ « Інститут гематології та
трансфузіології АМНУ »

Ключові слова: коагулопатія,
гіпокоагуляційний синдром, ге-
мостаз, кровотеча, абдомінальна
хірургія

АЛГОРИТМ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕМОРАГІЧНОГО СИНДРОМУ В НЕВІДКЛАДНІЙ ХІРУРГІЇ

Резюме. В статті наведені результати застосування 3-х ступеневого алгоритму гемостатичної терапії пацієнтам, які були прооперовані в ургентному порядку з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини з діагностованими формами гемостазіопатій.

ВСТУП

На сьогоднішній день профілактика геморагічного синдрому в хірургічній практиці залишається актуальною проблемою. Так, за даними Д.А. Альошина [1], післяопераційні кровотечі в ургентній хірургії органів черевної порожнини складають 5 – 7 %.

Деякі автори особливу роль приділяють своєчасній діагностиці та лікуванню порушень згортання крові в передопераційному періоді [2]. При цьому, важлива частина підготовки хворого до операції – ретельне збирання анамнезу [1]. Але не завжди, навіть при діагностованих формах коагулопатій, вдається уникнути геморагічного синдрому під час оперативних втручань та в ранньому післяопераційному періоді [1].

Гіпокоагуляційний синдром – це стан, що супроводжується патологічним процесом зменшення потенціалу згортання крові внаслідок зниження функції тромбоцитів, зниження активності плазмових та тканинних факторів згортання крові [1, 2].

В абдомінальній хірургії гіпокоагуляційний синдром проявляється у вигляді геморагічного синдрому: дифузних кровотеч при поширеному розсіченні черевної стінки, петехіальних проявах на перев'язаній брижі видаленого органу, кровотеч з ложа жовчного міхура, гематом післяопераційних ран на фоні адекватного гемостазу під час операцій [4, 5].

Під час травматичних операцій нерідко порушується баланс між системами згортання і фібринолізу крові навіть у хворих без вродженої патології в системі гемостазу, що може ускладнитись кровотечею внаслідок нестачі факторів згортання крові, які витрачаються в раньовій поверхні [2, 5]. Крім того, активація тромбоцитів, котра розвивається при великих операціях, може супроводжуватися як підвищеним тромбоутворенням, так і підвищеною кровоточивістю [9]. Тому А.П. Зильбер стверджує, що контроль за системою гемостазу в післяопераційному періоді – одна з найважли-

віших задач післяопераційного лікування [7]. Це особливо необхідно в тих випадках, коли є дані про порушення в системі гемостазу (анамнестичні, клінічні, лабораторні) [3, 6].

Треба зазначити, що вживання дезагрегантів (аспірин, курантил та ін.), прямих і непрямих антикоагулянтів (гепарин, фенілін та ін.) без проведення прискіпливого лабораторного контролю може спровокувати розвиток гіпокоагуляційного синдрому, а також маскувати перебіг легких форм коагулопатій [6,8].

При патології гемостазу, за даними Л.С. Розанової [9], з 81 хворого віком від 18 до 51 року, яким проводилася патогенетична терапія, кровотечі після оперативних втручань були зареєстровані у 7 пацієнтів (8,6%).

Р.М. Маннісі та співавтори [10] визначили що, з 588 хворих на різні типи хвороби Віллебранда (ХВ), підвищена кровоточивість під час та після оперативних втручань мала місце у 20,8% – 40,6% хворих. За даними J. Silwer [11], з 264 хворих на ХВ кровотеча після операції виникла у 28,0%, в той час, як в контрольній групі з 500 пацієнтів, які не мали порушень в системі гемостазу – лише у 1,4%. С.А. Гусєва, В.П. Вознюк [6] зазначають, що післяопераційні кровотечі при ХВ виникають в 20,0-30,0% випадків.

Слід відмітити, що однією з причин кровотеч під час та після проведення операцій, деякі автори вважають порушення хірургічної техніки виконання оперативних втручань [5].

МЕТА РОБОТИ

Розробити алгоритм профілактики геморагічного синдрому в інтра – та ранньому післяопераційному періодах у хворих з легкими формами коагулопатій в невідкладній хірургії органів черевної порожнини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводились на базі хірургічного відділення Київської міської клінічної лікарні №9 і відділенні хірургічної гематології та гемостазіо-

Таблиця 1

Нозологічна характеристика та кількість операцій

Пацієнти (n=20)	Гострий апендицит	Перфоративна виразка шлунку та 12-палої кишки	Кишкова непрохідність	Защемлена кіла передньої черевної стінки
Чоловіки (n=15)	8	3	3	1
Жінки (n=5)	2	1	1	1

логії ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України» в період 2005 – 2008р. Групу дослідження склали 20 хворих обох статей (15 чоловіків та 5 жінок) віком від 19 до 49 років, які були прооперовані в ургентному порядку з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини з діагностованими легкими формами гемостазіопатій.

Розподілення оперативних втручань по нозологічним одиницям досліджуваної групи представлені в табл.1.

Групу порівняння склали 20 пацієнтів віком від 19 до 49 років, які були прооперовані в ургентному порядку з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини та у яких при скринінговому дослідженні системи гемостазу не було виявлено гемостазіологічних порушень та ніколи не реєструвався геморагічний синдром в анамнезі.

В досліджуваній групі, в передопераційному періоді, пацієнтам в екстремному порядку, було проведено скринінгове дослідження системи гемостазу, яке включало в собі визначення кількості фібриногену, протромбінового часу (ПТЧ), активованого парціального тромбoplastинного часу (АПТЧ), тривалості кровотечі (ТК), кількості тромбоцитів (КТ), Хагеман - залежного фібринолізу (ХЗФ), антитромбінуІІІ (АТ-ІІІ), еуглобулінового лізису (ЕЛ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 20 пацієнтів досліджуваної групи в передопераційному періоді, після скринінгового дослідження системи гемостазу, були встановлені попередні діагнози:

- дизагрегаційна тромбоцитопатія (ДТ) у 14 пацієнтів, про що свідчило подовження в тесті ТК – 6,0±0,2 хвилин;
- хвороба Віллебранда (ХВ) у 2 пацієнтів, на що вказувало подовження АПТЧ до 44,3 секунд та ТК до 6,2 хвилин;
- гіпопроконвертинемія (ГП) у 2 хворих, що лабораторно підтверджено подовженням ПТЧ до 25 секунд.

Слід відмітити, що при ДТ, ХВ та ГП інші показники скринінгових тестів статистично не від-

різнялись від аналогічних лабораторних аналізів у хворих контрольної групи.

- гіпофібриногенемія (ГФ) у 2 пацієнтів у яких рівень фібриногену не перевищував 0,6 г/л. Необхідно вказати, що показники ХЗФ та ЕЛ були знижені відповідно до 7 та 170 хв., показники ін-

ших лабораторних тестів у пацієнтів з підозрою на гіпофібриногенемію, знаходились на нижній межі норми.

Результати скринінгового дослідження системи гемостазу у пацієнтів з діагностованими коагулопатіями представлені в табл.2.

Таблиця 2

Показники скринінгових тестів системи гемостазу у пацієнтів з діагностованими легкими формами коагулопатій

Лабораторні Тести	ДТ n=14	ХВ N=2	ГП n=2	ГФ n=2	КГ n=20
Фибриноген, г/л.	2,7±0,4	2,5	2,2	0,6	2,1±0,2
ПТЧ, сек.	18,1±0,1	18,0	25	18,2	18,1±0,1
АПТЧ, сек.	32,0±0,1	44,3	32,3	33,8	32,1±0,4
ТК, хв.	6,0±0,2	6,2	2,0	3,0	2,30±0,3
КТ ×10 ⁹ /л.	240±10,1	215,6	224,7	210,5	210,4±15,4
ХЗФ, хв.	10,8±0,9	9,4	10,0	7	9,7±0,7
ЕЛ, хв.	210,4±5,6	190	200	170	185,4±4,0
АТ-ІІІ, %	87,7±2,4	85	83	80	84,7±2,7

Додатково, пацієнтам досліджуваної групи в передопераційному періоді була проведена нозологічна лабораторна діагностика патології в системі гемостазу яка включала в себе: визначення рівня активності факторів згортання крові VII (Ф VII), FVIII, фактору Вілебранда (ФВ), агрегації тромбоцитів до адреналіну (АА), АДФ (ААДФ), колагену (АК), арахідонової кислоти (ААрК), ристоміцину (АР), після чого попередні діагнози були підтверджені. Було виявлено, що у пацієнтів з ХВ показники активності FVIII склали 37,4%, ФВ – 24,6%, АР – 27,2.

У хворих з ДТ показники активності FVII склали 89,6±1,4%, ФВ – 78,4±2,1%, АА – 27,4±0,6%, ААДФ – 30,0±1,4%, АК – 25,2±0,9%, ААрК – 26,4±0,5%, АР – 31,6±0,2%. Ці показники знижені в порівнянні з аналогічними лабораторними даними контрольної групи. Рівень активності FVII був знижений до 15% у хворих з гіпопроконвертинемією (табл. 3).

З метою профілактики геморагічного синдрому під час оперативного втручання та в ранньому післяопераційному періоді у хворих досліджуваної групи, нами був розроблений та застосований алгоритм проведення гемостатичної терапії який складався з трьох ступенів.

Таблиця 3

Показники нозологічної діагностики системи гемостазу у пацієнтів з легкими формами коагулопатій

Лабораторні Тести	ДТ N=14	ХВ N=2	ГП n=2	ГФ N=2	Контрольна група n=20
ФVIII,%	105,4±2,7	37,4	96,7	67,4	97,1±2,4
ФVII,%	89,6±1,4	90,1	15	75,2	95,4±1,8
ФВ,%	78,4±2,1	24,6	90,3	77,2	90,7±0,9
АА,%	27,4±0,6	37,4	39,8	35,1	40,5±1,5
ААДФ,%	30,0±1,4	39,1	39,3	36,7	39,7±2,1
АК,%	25,2±0,9	40,1	40,1	40	40,5±0,8
ААРК,%	26,4±0,5	41,8	44,8	41,7	45,1±0,7
АР,%	31,6±0,2	27,2	39,5	35,6	40,1±0,2

I ступінь - застосування неспецифічної гемостатичної профілактичної терапії.

1. З метою гемостазу, для підвищення стійкості капілярів, поліпшення мікроциркуляції ми призначали:

- етамзилат або дицинон у підвищених дозах – по 4 – 8 мл в/вено за 15 хвилин до оперативного втручання та кожні 4 – 6 годин в ранньому післяопераційному періоді.

2. Для пригнічення фібринолітичної активності крові призначали інгібітори фібринолізу:

- транексамову кислоту – 10мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно за 15 хвилин до операції та за показаннями в ранньому післяопераційному періоді внутрішньо по 25мг/кг маси тіла 3 рази на добу на протязі 5 днів.

- ε-амінокапронову кислоту внутрішньовенно по 50,0-100,0 мл 5% розчину зі швидкістю 40 – 60 крапель на хвилину 2 рази на добу;

- ПАМБА в дозі 50 – 100 мг (5 – 10,0 мл 1% розчину) внутрішньовенно кожні 12 год.

На цьому терапевтичному алгоритмі ефективність лікування спостерігалася у 16 пацієнтів (ДТ– 14, ГФ – 2).

II ступінь – специфічна гемостатична профілактика.

Свіжозаморожена плазма у дозі 5,0 – 20,0 мл/кг маси тіла інтраопераційно та кожні 12 годин після операції, фібриноген 3 г кожні 12 годин, концентрації відповідних факторів згортання крові, були призначені у разі відсутності ефективності профілактичної гемостатичної терапії 1-ї лінії. За спеціальними показаннями можливе також використання донорського тромбоцитарного концентрата (1 – 2 дози). При цьому терапевтичному алгоритмі позитивний гемостатичний ефект спостерігався у 2 хворих з ХВ.

III ступінь – передбачає використання при неконтрольованій інтраопераційній кровотечі – рекомбінантний активований фактор ФVIIa (р

ФVIIa) в дозі 4,5 КМЕ/кг маси тіла за 15 хвилин до операції та кожні 2 години двократно. Позитивний гемостатичний ефект спостерігався у 2 пацієнтів з гіпопроконвертинемією.

Через 2 години після оперативного втручання пацієнтам досліджуваної групи було проведено контрольне дослідження системи гемостазу. При аналізі даних, представлених в таблиці 4, було встановлено, що у хворих:

- на ДТ показники фібриногену ($3,5 \pm 0,3$ г/л.), ТК ($3,7 \pm 0,3$ хв.), ХЗФ ($12,1 \pm 0,1$ хв.), ЕЛ ($240,5 \pm 3,1$ хв.), статистично достовірно відрізнялись від аналогічних результатів, отриманих в передопераційному періоді ($p < 0,05$). Показники ПТЧ ($17,9 \pm 0,1$ сек.), АПТЧ ($31,0 \pm 0,4$ сек.), особи контрольної групи ($250,4 \pm 10,1 \times 10^9$ /л), АТIII ($90,5 \pm 3,9\%$), статистично достовірно не відрізнялись від аналогічних даних, отриманих в передопераційному періоді ($p > 0,05$);

- з ГФ показник фібриногену підвищився до 1,3г/л., проти 0,6г/л. отриманих в передопераційному періоді, ХЗФ збільшився до 10,0 хв. проти 7,0 хв. в передопераційному періоді, ЕЛ підвищився до 240,0 хв. в порівнянні з 170,0 хв. в передопераційному періоді. Показники ПТЧ (18,0 сек.), АПТЧ (32,1 сек.), ТК (2,7 хв.), особи контрольної групи (220×10^9 /л), АТ-III (85%), суттєво не відрізнялись від аналогічних даних, отриманих в передопераційному періоді. Слід відмітити, що пацієнтам з ДТ (n=14) та ГФ (n=2) була застосована I-а ступінь профілактичної гемостатичної терапії.

2-м хворим на ХВ була призначена II-а ступінь специфічної гемостатичної профілактики, у яких відмічено підвищення фібриногену до 3,1г/л., проти 2,5г/л., отриманого в передопераційному періоді, зниження ТК до 4,1 хв., проти 6,2 хв. в передопераційному періоді, підвищення до 12 хв. в тесті ХЗФ проти 9,4 хв. в передопераційному періоді, подовження до 240 хв. в ЕЛ проти 190 хв. в передопераційному періоді. В тестах ПТЧ, АПТЧ, КТ, АТIII суттєвих змін виявлено не було.

У пацієнтів з ГП (n=2) була застосована III-а ступінь профілактичної гемостатичної терапії – використання р ФVIIa і отримані наступні результати:

- рівень фібриногену збільшився до 2,9 г/л., проти 2,2 г/л. отриманого в передопераційному періоді, ПТЧ знизився до 12 хв., в порівнянні з 25 хв. в передопераційному періоді, ТК зменшилась до 1,5 хв. проти 2,0 хв. в передопераційному періоді, ХЗФ збільшився до 12 хв. проти 10 хв. в передопераційному періоді, показник ЕЛ збільшився до 240 хв. проти 200 хв. в передопераційному періоді. В тестах АПТЧ, КТ, АТIII суттєвих відмінностей виявлено не було.

Проаналізувавши дані таблиці 5, було виявлено, що після застосування III-х ступеневого ал-

горитму профілактичної гемостатичної терапії у хворих:

- на ДТ показники АА (35,0±0,1%), ААДФ (37,6±0,3%), АК (36,4±0,9%), ААрК (38,9±0,2%), АР (37,6±1,0%), статистично достовірно відрізнялись від аналогічних результатів, отриманих в передопераційному періоді (p<0,05). Рівні ФVIII (104,9±2,5%), ФVII (90,0±1,2%), та ФВ (80,1±0,7%) статистично достовірно не відрізнялись від аналогічних даних, отриманих в передопераційному періоді (p>0,05);

- з ГФ показник ФVIII збільшився до 75,3% проти 67,4% отриманих в передопераційному періоді, ФVII збільшився до 88,5% проти 75,2% в передопераційному періоді, рівень АА підвищився до 40,2% проти 35,1% в передопераційному періоді, АР – до 45,2% проти 35,6% в передопераційному періоді. Показники ФВ, ААДФ, АК, ААрК суттєво не відрізнялись від аналогічних даних, які були отримані до оперативного втручання;

- з ХВ рівень ФVIII збільшився до 67,0% проти 37,4% отриманих в передопераційному періоді, ФВ піднявся до 76,2% проти 24,6% в передопераційному періоді, АР збільшилась до 49,5% проти 27,2% передопераційному періоді. В показниках VII фактору, АА, ААДФ, АК, суттєвих відмінностей виявлено не було;

- з ГП показник АК збільшився до 45,4% проти 40,1% отриманих в передопераційному періоді, рівень ААрК підвищився до 49,5% проти 44,8% в передопераційному періоді, рівень АР піднявся до 47,4% проти 39,5% в передопераційному періоді. Показники ФVIII, ФVII, ФВ, АА, ААДФ, суттєво не відрізнялись від аналогічних даних, які були отримані до оперативного лікування.

Результати досліджень системи гемостазу в ранньому післяопераційному періоді представлені в табл. 4, 5.

Таблиця 4

Показники скринінгових тестів системи гемостазу у прооперованих пацієнтів з діагностованими легкими формами коагулопатій в ранньому післяопераційному періоді

Лабораторні Тести	ДТ N=14	ХВ N=2	ГП N=2	ГФ N=2	КГ n=20
Ф-н, г/л.	3,5±0,3	3,1	2,9	1,3	2,1±0,2
ПТЧ, сек.	17,9±0,1	17,5	12	18,0	18,1±0,1
АПТЧ, сек.	31,0±0,4	43,9	32,1	32,1	32,1±0,4
ТК, хв.	3,7±0,3	4,1	1,5	2,7	2,30±0,3
КТ × 10 ⁹ /л.	250,4±10,1	220	230	220	210,4±15,4
ХЗФ, хв.	12,1±0,1	12	12	10	9,7±0,7
ЕЛ, хв.	240,5±3,1	240	240	240	185,4±4,0
АтIII, %	90,5±3,9	87	87	85	84,7±2,7

Таблиця 5

Показники нозологічної характеристики системи гемостазу у прооперованих пацієнтів з легкими формами коагулопатій в ранньому післяопераційному періоді

Лабораторні Тести	ДТ N=14	ХВ N=2	ГП N=2	ГФ N=2	КГ n=20
VIII%	104,9±2,5	67,0	102,5	75,3	97,1±2,4
VII%	90,0±1,2	91,4	16	88,5	95,4±1,8
ФВ%	80,1±0,7	76,2	87,4	88,1	90,7±0,9
АА%	35,0±0,1	40,8	39,7	40,2	40,5±1,5
ААДФ%	37,6±0,3	44,5	40,2	37,6	39,7±2,1
АК%	36,4±0,9	47,9	45,4	43,5	40,5±0,8
ААрК%	38,9±0,2	41,2	49,5	42,8	45,1±0,7
АР%	37,6±1,0	49,5	47,4	45,2	40,1±0,2

ВИСНОВКИ

Отже, на основі отриманих результатів можна стверджувати, що:

1. Вже після проведення скринінгової діагностики системи гемостазу в передопераційному періоді можна попередньо діагностувати легкі форми коагулопатій та завдяки нозологічній інтерпретації коагулологічних тестів підтвердити встановлені діагнози.

2. Застосування 3-х ступеневої профілактичної гемостатичної терапії при оперативному лікуванні у хворих з діагностованими легкими формами коагулопатій в невідкладній хірургії, практично унеможливорює розвиток геморагічного синдрому як під час оперативних корекцій так і в ранньому післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алешин Д.А., Пермяков П.Е. К вопросу прогнозирования послеоперационных осложнений. Мат. V Российского научн. форума «Хирургия 2004». Москва, 2004: 56 – 57.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед АО, 2001: 186 с.
3. Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Савиных Е.Ю., Платонова Г.К. Воспроизводимость одностадийных методов определения активности факторов VIII и IX в пробирочном и аппаратном исполнении. Проблемы гематологии и переливания крови 2002; 1: 188.
4. Гайда З.Г., Довганик З.В., Логінський В.Є. та ін. Вивчення критерію відтворюваності аналітичної якості тест-наборів для визначення деяких гемостазіологічних показників. Міжвідомчий збірн.: Гематологія і переливання крові. Мат. Між нар. Симп. “Гемостаз – проблеми та перспективи” 2002; 31: 172 – 176.
5. Гржимоловский А.В., Данишин К.И. Аппендэктомия у больных гемофилией лапароскопическим доступом. Проблемы гематологии и переливания крови. Москва, 2002; 1: 19.
6. Гусева С.А., Дубкова А.Г., Вознюк В.П. и др. Наследственные и приобретенные гематологические

синдромы в клинической практике. К.: ЛОГОС, 2000: 117 – 146.

7. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия: Принципы и методы бескровной хирургии. Петрозаводск: Изд. ПетрГУ, 1999: 120.

8. Курган М.Г. Набута коагулопатична кровотеча та її лікування. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Мат. науково-практ. Конф., 2003: 52 – 54.

9. Розанова Л.С. Диагностика геморрагического синдрома и физический статус больного. Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии. Тез. Докл. XXI Российской конф. СПб., 1995: 201 – 202.

10. Mannucci P.M., Tuddererham E.G. The haemophilias: progress and problem. Seminars in haematology 1999; 36: 104 – 117.

11. Silwer J. von Willebrand's disease in Sweden. Acta Paediatr. Scand, 1973; 1: 159.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОМРАГІЧЕСКОГО СИНДРОМА В НЕОТЛОЖНОЇ ХИРУРГІЇ.

Козубович Р.Н., Перехрестенко П.М., Томилин В.В.

Резюме. В статті приведені результати застосування 3-х ступенчатого алгоритма гемостатическої

терапії пацієнтам, котрі були прооперовані в ургентному порядку з гострою хірургічною патологією органів брюшної порожнини з діагностованими формами гемостазиопатій.

Ключевые слова: коагулопатія, гіпокоагуляційний синдром, гемостаз, кровотеча, абдомінальна хірургія.

PROPHYLACTIC ALGORITHM OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN URGENT SURGERY

Kozubovych R., Perehrestenko P., Tomilin V.

Summary. The article presents the results of 3-stage algorithm of hemostatic therapy for patients who were urgently operated on with acute surgical pathology of organs of the abdominal cavity with diagnosed forms of hemostasiopathies.

Key words: coagulopathy, hypocoagulative syndrome, hemostasis, bleeding, abdominal surgery.

Адреса для листування

Козубович Руслан Миколайович
04112, м. Київ, вул. Ризька, 1,
КМКЛ №9, хірургічне відділення
Тел. 440-03-22 (роб.), 050-603-93-77

Надійшла

УДК 616-006.446.8+616.153.915

Аношина М.Ю., Третяк Н.М.,
Коваль А.І., Яговдік М.В.,
Горіянова Н.В., Вакульчук О.М.

ДУ «Інститут гематології та трансфузиології АМН України»

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, перекисне окислення ліпідів, кореляційний аналіз.

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ МІЄЛОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

Резюме: Представлено результати дослідження процесів перекисного окислення ліпідів в еритроцитах та плазмі крові у 61 хворого на гостру мієлобластну лейкемію в динаміці розвитку захворювання. Результати дослідження та дані кореляційного аналізу вказують на можливість використання показників ПОЛ як додаткових критеріїв оцінки перебігу та ефективності лікування захворювання.

У цей час доведено, що в порушенні метаболічних механізмів регуляції кисневого гомеостазу, який в значній мірі визначає адаптаційні можливості організму, від яких залежить і розвиток хвороби, і результат лікування, важливу роль грає активування процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Тому в останні роки незмірно зріс інтерес до клінічних аспектів дослідження ПОЛ і його фізіологічного регулятора – антиоксидантної системи захисту (АОЗ).

Метою роботи було визначення показників ПОЛ у хворих на гостру мієлобластну лейкемію в динаміці розвитку захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Були обстежені 36 чоловіків і 25 жінок, середній вік (49,6±1,3) років, із уперше виявленою гострою

мієлобластною лейкемією (ГМЛ), які перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові ДУ «ІГТ АМН України». Всім хворим проводили повне клініко-гематологічне обстеження в дебюті захворювання (І група), в стадії ремісії (ІІ група) та в стадії рецидиву (ІІІ група). Кров для дослідження брали натще із ліктьової вени. Діагноз установлювали на підставі клінічної картини, цитоморфологічного аналізу периферичної крові, цитохімічного та гістологічного дослідження трепанобіоптатів кісткового мозку. Контрольну групу склали 36 практично здорових осіб. Показники перекисного окислення нейтральних ліпідів та фосfolіпідів в еритроцитах та плазмі крові визначали за модифікованим спектрофотометричним методом І.А. Волчегорського зі співавт [1]. Вимірювали концентрацію субстратів ПОЛ (за вмістом ізольованих подвійних зв'язків

Таблиця

Показники активності каталази, перекисної резистентності еритроцитів та вільного гемоглобіну плазми у хворих на ГМЛ, M±m

Групи обстежених	Показники		
	АК, ммоль/(л.хв.)	ПРЕ, %	Hb _{вільний} , г/л
Контрольна група	32,514±0,756	11,500±0,900	0,031±0,009
Хворі на ГМЛ			
I група	21,856±0,855*	41,762±3,437*	0,243±0,085*
II група	21,075±0,491*	25,172±7,805* **	0,052±0,052**
III група	21,682±1,108*	32,209±3,682* ** ^	0,224±0,015* ^

* - вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи ** - вірогідна різниця порівняно з показниками I групи ^ - вірогідна різниця порівняно з показниками II групи

(ІІЗ) в екстрагованих ненасичених жирних кислотах), дієнових (ДК), триєнових (ТК), оксодієнових (ОДК) кон'югатів та кінцевих молекулярних продуктів ПОЛ типу шифових основ (ШО). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень показали, що клінічний перебіг ГМЛ та його подальший прогноз відповідає ступеню морфологічних уражень у кістковому мозку (КМ). За даними трепанобіоптату клубової кістки КМ свідченням гостроти процесу є розлад кровообігу у вигляді крововиливів і набряку строми. Встановлено, що клінічні прояви захворювання супроводжуються також зміною активності в крові процесів ПОЛ. У дебюті захворювання в еритроцитах хворих на ГМЛ при перекисному окисленні нейтральних ліпідів вміст ІІЗ зростає у 16,6 разів, ДК – в 17,5 разів, ТК і ОДК – відповідно в 8,0 та 7,4 разів. При перекисації фосфоліпідів в 2 рази збільшується рівень ІІЗ, в 3,3 – ДК, в 2,3 рази – ТК, в 2,5 – ОДК та в 1,6 рази – ШО ($p < 0,05$). В плазмі крові при перекисному окисленні нейтральних ліпідів порівняно з показниками контрольної групи в 2,7 рази зростає вміст субстратів ПОЛ, майже в 3 рази – ДК, у 5,4 – ТК та 5,1 разів – ОДК. При перекисному окисленні фосфоліпідів дані показники вірогідно збільшуються відповідно ІІЗ, ДК – в 1,3 і 1,6, ТК і ОДК – в 1,3 рази, ШО – в 1,7 рази. Зниження в середньому в 2,5 рази коефіцієнта розподілу ШО (відношення концентрації в еритроцитах і плазмі крові, яке характеризує ступінь порушення процесів обміну між ними) при їх високому вмісті в плазмі крові вказує на деструктивні процеси в мембранах еритроцитів та порушення їх структурної цілісності. Це свідчить, що активація ПОЛ є причиною підвищення проникливості мембран еритроцитів у хворих на ГМЛ, що підтверджується збільшенням концентрації вільного гемоглобіну (Hb_{вільний}) в плазмі крові (табл.)

Вихід Hb з еритроцитів сприяє, в свою чергу, активуванню процесів ПОЛ, тому що Hb у вільному стані має прооксидантні властивості. Підвищення коефіцієнту ДК/ШО (в 3,4 разів порівняно з контролем) вказує на зрив компенсаторно-приспосувальних механізмів на клітинно-молекулярному рівні та опосередковано свідчить про зниження активності АОЗ в організмі хворих на ГМЛ. Підвищення шифоутворення, одного з засобів утилізації ліпоперекисів, пов'язано з порушенням ендogenous механізмів антиоксидантного захисту, що підтверджується

даними (табл.) про зниження показників перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ) та активності каталази (АК), а також деяких антиоксидантів плазми крові. Виявлено зниження вмісту альбуміну – г олового антиоксидантного білка плазми з пероксидазною активністю (у окремих хворих до 17 г/л при нижній межі норми – 35 г/л). Суттєво змінюється (від 2,3 ммоль/л до 9,0 ммоль/л при нормі від 3,0 ммоль/л до 6,3 ммоль/л) рівень холестерину, якому відводиться ключова роль в системі захисту організму від вільнорадикального окислення. Важливе значення в активації процесів ПОЛ має підвищення концентрації заліза до (31,2±2,4) мкмоль/л при нормі (19,7±1,3) мкмоль/л, а у окремих хворих до (40,2±5,4) мкмоль/л, яке може бути обумовлено токсичним впливом пухлини та хіміотерапії на печінку й шлунково-кишковий тракт. Зниження концентрації трансферину, який має антиоксидантну активність (у деяких осіб до 0,95 г/л при 2,6 г/л у нормі), теж може бути причиною активування ПОЛ. Результати власних досліджень та дані літератури про підвищення вмісту подвійних зв'язків, зниження активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, вмісту фосфоліпідів, тіолових сполук, ретинолу та α -токоферолу свідчать про значне порушення рівноваги АОЗ-ПОЛ у хворих на ГМЛ.

Відомо, що кровотворна тканина має ряд метаболічних особливостей. Активність ферментів антирадикального захисту в КМ нижче, ніж у паренхіматозних органах. Можна припустити, що активація вільнорадикальних процесів при ГМЛ призводить до порушення кровотворення в КМ, тому що, як показали дослідження [2], продукти ПОЛ беруть участь в регулюванні процесів проліферації та диференціації гемопоетичних клітин як безпосередньо, так і через систему імунітету та, можливо, цитокінів. Також не виключено, що виявлені хромосомні аномалії, які відображають особливості цитогенетичних змін у хворих на ГМЛ [3], можуть виникати під впливом генотоксичних продуктів ПОЛ, здатних до ушкодження хромосом.

Встановлено, що в трепанобіоптатах у хворих на ГМЛ відновлюється ретикуліновий та колагеновий каркас строми, не спостерігалось порушення кістково- мозкових трабекул та дегенеративних змін вистілки ендосту й ендотелію синусів. При цьому в еритроцитах і в плазмі крові зменшується концентрація продуктів пероксидації як нейтральних ліпідів, так і фосфоліпідів, але нормалізації показників ПОЛ не спостерігається, за винятком ШО в плазмі крові та ТК в еритроцитах. При виникненні рецидиву процеси перекисного окислення нейтральних ліпідів та фосфоліпідів в еритроцитах і плазмі крові знов посилюються і концентрація продуктів ПОЛ зростає. В трепанобіоптатах відмічається наявність невеликих осередків мієлоїдного гемопоезу з поодинокими мегакаріоцитами і остеобластами, ознаки резорбції кісткової тканини та скупчення безструктурних мас, порушення у зоні ендосту структури кісткових балок. Проведений кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок показників ПОЛ з активністю тимідинкінази, вмістом бластів в периферичній крові (ПК) й у КМ, рівнем Нб, ШОЕ та кількістю еритроцитів (Er), лейкоцитів і тромбоцитів (Tr) на всіх стадіях захворювання. Як приклад, приводимо коефіцієнти кореляції продуктів пероксидації фосфоліпідів у хворих на ГМЛ при рецидиві. Підвищення активності тимідинкінази позитивно корелює з рівнем ПЗ ($r = 0,748$; $p < 0,001$), ДК ($r = 0,829$; $p < 0,001$), ТК ($r = 0,740$; $p < 0,001$), ОДК ($r = 0,777$; $p < 0,001$). Рівень бластів в ПК і КМ має кореляційний зв'язок з ПЗ (відповідно $r = 0,756$; $r = 0,625$; $p < 0,001$) та з ШО ($r = 0,975$; $r = 0,732$; $p < 0,001$), а ШОЕ – з ПЗ ($r = 0,577$; $p < 0,01$) та ШО ($r = 0,677$; $p < 0,001$). Зниження Нб, Er і Tr негативно корелює з підвищенням концентрації ПЗ ($r = - 0,871$; $r = - 0,809$; $r = - 0,687$; $p < 0,001$), ДК ($r = - 0,638$; $r = - 0,736$; $p < 0,001$ відповідно Нб і Tr), ТК ($r = - 0,622$; $r = - 0,720$; $p < 0,001$ відповідно Нб і Tr), ОДК ($r = - 0,669$; $r = - 0,761$; $p < 0,001$ відповідно Нб і Tr) и ШО ($r = - 0,853$; $r = - 0,780$; $p < 0,001$ відповідно Нб і Er).

ВИСНОВКИ

Встановлено, що клінічний перебіг ГМЛ за даними трепанобіоптату відповідає ступеню морфологічних уражень у кістковому мозку і супроводжуються зміною активності в крові процесів ПОЛ.

У дебюті захворювання в еритроцитах і плазмі крові хворих на ГМЛ на фоні значного зниження активності АОЗ відбувається суттєве підвищення вмісту продуктів ПОЛ.

Вихід хворих на ГМЛ у клініко-гематологічну ремісію супроводжується зниженням в еритроцитах і в плазмі крові концентрації продуктів пероксидації як нейтральних ліпідів, так і фосфоліпідів. У плазмі крові відбувається нормалізація показни-

ків ШО, в еритроцитах – ТК. При виникненні рецидиву активність процесів ПОЛ знов посилюється.

Результати дослідження свідчать про можливість використання показників ПОЛ та морфологічних уражень у КМ як додаткових критеріїв оцінки перебігу хвороби та ефективності лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аношина М.Ю., Лановенко И.И. Оценка свободнорадикального окисления липидов в эритроцитах и плазме крови. *Физиол. журнал* 1994; 40(5-6): 51 – 56.
2. Аношина М.Ю., Третяк Н.М., Коваль А.И. та інші. Вільнорадикальне окислення ліпідів у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. *Укр. журн. гематології та трансфузіології* 2005; 3: 29 – 34.
3. Третяк Н.М., Горяїнова Н.В., Вакульчук О.М. та інші. Досягнення та перспективи оптимізації лікування гострої мієлоїдної лейкемії. *Гематологія і переливання крові* 2008; 34(1): 371 – 375.

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В ДИНАМІКЕ РАЗВИТТЯ ОСТРОЙ МІЕЛОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

Аношина М.Ю., Третяк Н.М., Коваль А.И., Яговдик М.В., Горяїнова Н.В., Вакульчук А.М.

Резюме: Представлены результаты исследования процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах и плазме крови у 61 больного острой миелобластной лейкемией в динамике развития заболевания. Результаты исследования и данные корреляционного анализа указывают на возможность использования показателей ПОЛ как дополнительных критериев оценки течения и эффективности лечения заболевания.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, перекисное окисление липидов, корреляционный анализ.

INDICATORS OF THE LIPID PEROXIDATION IN DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Anoshina M. JU, Tretjak N.N., Koval A.I., Jagovdik M. V, Gorjainova N.V., Vakulchuk A.M.

Resume: Here is presented the results of investigation of the lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of blood in 61 patients with acute myeloid leukemia in dynamics of development of disease. Results of research and data of the correlation analysis specify in possibility of use of lipid peroxidation indicators as additional criteria of an estimation of a current and efficiency of treatment of disease.

Key words: acute myeloid leukemia, lipid peroxidation, correlation analysis.

Адреса для листування:

Аношина Мілітіна Юріївна
ДУ «ІГТ АМНУ»
м. Київ, вул. М.Берлінського 12
тел 440-31-55

Надійшла 31.03.2010

УДК: 616-006.446.2-07

Погоріла О.І.

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.
Шупика**Ключові слова:** неходжкінські
лімфоми, інфекційні ускладнення,
клітинний імунітет, гуморальний
імунітет, фагоцитоз, цитокіни,
прогноз.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Резюме. Наведено дані стосовно особливостей клітинного та гуморального імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів, рівня цитокінів у хворих на НХЛ. Встановлено зниження рівня імунорегуляторних клітин, підвищення CD16 клітин, циркулюючих імунних комплексів, зниження фагоцитарного індексу, зниження ІНФ- α , ІНФ- γ , ФНП- α у хворих на НХЛ з інфекційними ускладненнями. Імунологічні особливості у хворих на НХЛ дозволяють прогнозувати перебіг захворювання та виділити групи ризику щодо розвитку інфекційних ускладнень.

Неходжкінські злякисні лімфоми (НЗЛ) у гематологічній практиці зустрічаються достатньо часто (3,0% від усіх злякисних пухлин) та складають велику гетерогенну групу пухлин. Застосування сучасних методів діагностики дозволяє визначити тактику лікування та досягти найкращих результатів. Однак незважаючи на певні успіхи у лікуванні, залишається проблема виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів з НХЛ, що погіршують перебіг захворювання, результати лікування та можуть привести до передчасної смерті пацієнта [1, 3, 4, 13, 14]. Найбільш важливими факторами ризику виникнення інфекцій є порушення імунітету внаслідок захворювання та імуносупресії пов'язана з проведенням специфічної терапії [2, 4, 5].

Порушення імунної відповіді при лімфопроліферативних захворюваннях пов'язане з гіпогаммаглобулінемією та пригніченням В-клітинної проліферації, порушенням клітинного імунітету (зменшенням кількості та функціональними змінами Т-лімфоцитів та натуральних кілерних клітин (НКК)), низьким рівнем та дефектністю системи комплементу, зниженням кількості та фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів, дефектом місцевої імунної відповіді слизових оболонок [6 – 10, 15, 16]. Відомо, що в імунній відповіді важливу роль відіграють цитокіни, які мають регуляторні та захисні властивості, приймають участь в регуляції різноманітних реакцій набутого та природного імунітету та сприяють підвищенню протипухлинної резистентності організму, посилюють цитолітичну активність НКК та моноцитів [11, 12]. Цитокіни активують макрофаги, НКК, сприяють активації та диференціації Т-клітин, синтезу В-лімфоцитами специфічних антитіл. Зміни цитокінового статусу у онкологічних хворих можуть приводити до прогресування захворювання, частого виникнення та генералізації інфекційного процесу [11,12]. Вивчення імунного статусу у хворих на НХЛ проводилось різними авторами, однак результати виявились суперечливими. За даними літератури, у багатьох хворих спо-

стерігали зміни в клітинній ланці імунітету, проте існують дані, що функціональна активність клітин імунної системи була не змінена [10]. Різні дані виявлені і щодо гуморальної ланки імунної відповіді [15,16]. Зниження рівня різних класів імуноглобулінів у хворих на НХЛ виявляли частіше при прогресуванні захворювання, однак у певній кількості хворих ці зміни були відсутні. При вивченні фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів виявляли зменшення кількості і функціональної активності фагоцитуючих клітин, проте у частини хворих змін не виявлено [13].

Як видно з наведеного, дослідження імунітету у хворих на НХЛ з інфекційними ускладненнями проводились фрагментарно, вивчались лише окремі показники імунного статусу, поодинокі роботи стосуються вивчення рівня цитокінів та їх зв'язку з показниками клітинного та гуморального імунітету, тому актуальним питанням залишається вивчення особливостей стану імунної системи на різних етапах захворювання з метою виділення комплексу прогностичних чинників у хворих на НХЛ з інфекційними ускладненнями.

МЕТА РОБОТИ

Вивчити особливості порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету та рівня цитокінів у хворих на НХЛ з інфекційними ускладненнями для визначення їх впливу на перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 151 хворого на НХЛ, які знаходились на лікуванні у відділенні гематології Київського онкологічного диспансеру або на диспансерному обліку у поліклініці КООД. Серед хворих було 91 (60,3%) чоловіків та 60 (39,7%) жінок. Вік хворих від 20 до 85 років, (у середньому – 57,1 \pm 1,12 років). Першу (I) групу склали 110 хворих на НХЛ з інфекційними ускладненнями на початку захворювання та 66 при рецидиві. До другої (II) групи віднесено 41 хворого на НХЛ без інфекційних ускладнень на початку захворювання та 13 при рецидиві. Контрольну групу склали 30 практично

здорових донорів. Діагноз встановлено на підставі гістологічного дослідження лімфатичних вузлів та уражених тканин, тип лімфоми за допомогою імунофенотипового дослідження пухлинних клітин периферичної крові та (або) кісткового мозку (КМ). Імунологічні дослідження проведені у відділі цитохімії та імуноцитології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України (зав. відділу д-р. мед.н., проф. Д.Ф. Глузман). Дослідження показників імунітету проводили у централізованій клініко-діагностичній лабораторії, відділ діагностики ВІЛ інфекції Київської обласної клінічної лікарні, (зав. відділом – Л.В. Продусевич). Математична обробка включала розрахунок первинних статистичних показників, виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками (за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера), дискримінантний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні клітинної ланки імунітету у хворих на НХЛ виявлено зниження відносної кількості CD3, CD4, CD8 клітин та індексу (CD4/CD8) у порівнянні з контролем. Виявлено також збільшення кількості CD16 клітин та зниження CD56 клітин у хворих на НХЛ у порівнянні з контролем. У хворих I групи виявлено меншу кількість CD4, CD8 клітин та зниження співвідношення CD4/CD8 у порівнянні з хворими II групи. У хворих I групи виявлено збільшення кількості CD16 клітин та зменшення CD56 клітин у порівнянні з II групою, ($p < 0,05$), (табл. 1).

Враховуючи важливу роль клітинної ланки імунітету у забезпеченні процесів антитілонезалежної цитотоксичності, презентації антигену для запуску гуморальної відповіді та виділенню цитокінів, виявлений дисбаланс показників у хворих на НХЛ сприяє зниженню протипухлинного захисту, виникненню інфекційних ускладнень вірусної та бактеріальної природи.

При рецидиві захворювання у хворих на НХЛ відмічали збільшення відносної кількості CD3 клітин, CD4

та CD8 клітин, що можливо обумовлене прогресією захворювання та проліферацією клітин пухлини. Підтвердженням пухлинної природи цих клітин може бути збільшення кількості лімфоцитів КМ, лейкоцитів та лімфоцитів периферичної крові у хворих на НХЛ при рецидиві захворювання, особливо з інфекційними ускладненнями. При рецидиві захворювання у хворих на НХЛ відмічали збільшення кількості CD16 клітин. У хворих I групи виявлено збільшення кількості CD16 клітин ($p < 0,05$) та зниження CD56 клітин у порівнянні з II групою. Збільшення кількості CD16 клітин у хворих з інфекційними ускладненнями свідчило про напруженість неспецифічного імунного захисту, проте функціональна активність цих клітин залишалась недостатньою, враховуючи зростання частоти інфекційних ускладнень та прогресування захворювання. Зниження активності CD16 клітин може бути пов'язане і з недостатньою кількістю рецепторів на поверхні клітин, які активують цитотоксичну активність НКК при зустрічі з клітинами-мішенями [17].

При дослідженні гуморальної ланки імунної системи у хворих на НХЛ виявлено зменшення кількості CD22 клітин ($p < 0,05$) при порівнянні з контролем. Також визначали зниження рівня IgG, IgM при порівнянні з контролем, однак без різко вираженого характеру. Рівень ЦІК відрізнявся при порівнянні з контролем лише в групі з інфекційними ускладненнями, де відмічали підвищення ЦІК, ($p < 0,05$). У хворих I групи спостерігали зниження рівня IgG у порівнянні з хворими II групи, про-

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету у хворих на НХЛ

Показник	I група (n=110)	II група (n=41)	Контроль (n=30)	P1-2	P1-3	P2-3
CD3, %	47,85±2,67	48,01±4,57	50,1±1,8	>0,05	>0,05	>0,05
CD4, %	22,69±1,51	24,04±2,30	36,4±0,8	>0,05	<0,001	<0,001
CD8, %	18,71±1,23	19,21±1,77	28,6±0,6	>0,05	<0,001	<0,001
CD4/CD8 (IPI)	1,33±0,06	1,47±0,09	1,84±0,12	>0,05	<0,001	<0,05
CD16, %	26,86±1,93	21,36±1,41	17,2±0,2	<0,01	<0,001	>0,05
CD56, %	10,34±0,90	14,08±1,59	18,5±0,8	<0,05	<0,001	<0,05

P_{1,2} – різниця між I та II групою, P_{1,3} – різниця між I групою та контролем, P_{2,3} – різниця між II групою та контролем

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету у хворих на НХЛ

Показник	I група (n=110)	II група (n=41)	Контроль (n=30)	P1-2	P1-3	P2-3
CD22, %	18,16±1,08	16,96±1,39	22,5±1,16	>0,05	<0,01	<0,01
IgG, г/л	9,98±0,34	10,65±0,73	11,75±1,42	>0,05	>0,05	>0,05
IgA, г/л	1,73±0,11	1,63±0,17	1,72±0,12	>0,05	>0,05	>0,05
IgM, г/л	1,15±0,05	1,13±0,07	1,27±0,14	>0,05	>0,05	>0,05
ЦІК, од.опт.щ.	95,75±17,38	56,11±9,15	56,8±5,4	<0,001	<0,05	>0,05

P_{1,2} – різниця між I та II групою, P_{1,3} – різниця між I групою та контролем, P_{2,3} – різниця між II групою та контролем

Таблиця 4

Показники рівня інтерферону та фактору некрозу пухлин у хворих на НХЛ

Показник	I група (n=110)	II група (n=41)	Контроль (n=30)	P1-2	P1-3	P2-3 ₃
ІФН сироватки, Од/0,1 мл	36,36±8,77	30,54±6,89	3,92±1,2	<0,05	<0,001	<0,001
ІФН-α, Од/0,1 мл	13,07±1,35	11,64±2,44	86,5±6,3	>0,05	<0,001	<0,001
ІФН-γ, Од/0,1 мл	7,18±0,88	5,64±1,26	28,3±2,1	>0,05	<0,001	<0,001
ФНП-α, пг/мл (індукований)	20,46±4,35	13,17±1,65	110,1±10,6	>0,05	<0,001	<0,001

P₁₋₂ – різниця між I та II групою, P₁₋₃ – різниця між I групою та контролем, P₂₋₃ – різниця між II групою та контролем

те різниця статистично недостовірна. Виявили значне підвищення рівня ЦІК у хворих I групи у порівнянні з хворими II групи, (p<0,05), що може бути обумовлено, як інфекційним так і пухлинним процесом, (табл. 2).

При рецидиві захворювання у хворих на НХЛ виявляли зниження кількості CD22 клітин, IgG, IgA, IgM в обох групах хворих у порівнянні з контролем, що підвищує ризик виникнення інфекційних ускладнень та сприяє подальшому зниженню протипухлинного захисту. При рецидиві захворювання рівень ЦІК був вищим у хворих з інфекційними ускладненнями (p<0,05), проте спостерігали підвищення ЦІК і у групі без інфекційних ускладнень. Підвищення рівня ЦІК у хворих на НХЛ при рецидиві захворювання свідчить про напруженість протиінфекційного та протипухлинного захисту організму, однак біологічна активність ЦІК залишається недостатньою враховуючи прогресію захворювання та збільшення частоти інфекційних ускладнень.

Оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) крові проводили враховуючи фагоцитарний індекс (ФІ – відсоток нейтрофілів, які приймають участь у фагоцитозі) та фагоцитарне число (ФЧ – середня кількість часточок латексу, захоплених одним нейтрофілом). У хворих на НХЛ виявлено достовірне зниження ФІ у порівнянні з контролем, (p<0,05). Зниження ФІ може бути наслідком зниженої кількості нейтрофілів у хворих на НХЛ за рахунок захворювання та проведення хіміотерапії. При дослідженні ФЧ відмічали незначне підвищення показника у хворих на НХЛ у порівнянні з контролем, що свідчить про збережену поглинальну здатність нейтрофілів у хворих на НХЛ. Фагоцитарний індекс у хворих на НХЛ I та II групи достовірно не відрізнявся. Фагоцитарне число було нижчим у хворих з інфекційними ускладненнями у порівнянні з хворими без інфекцій (табл. 3).

При рецидиві захворювання виявлено підвищення ФІ у хворих на НХЛ без інфекційних

ускладнень, що може свідчити про збереження ФАН та допомагає забезпечити протиінфекційний захист, проте статистичних відмінностей між групами хворих не виявлено.

У хворих на НХЛ виявлені значні порушення цитокінового статусу. При дослідженні рівня цитокінів у хворих на НХЛ виявлено підвищення загального ІФН сироватки крові та зниження ІФН-α, ІФН-γ у порівнянні з контролем, (p<0,05). Відомо, що підвищення рівня ІФН сироватки крові можливе за рахунок активації інших клітин крові, імунної системи та клітин пухлини, здатних до продукції цитокінів, проте у хворих на НХЛ підвищений рівень ІФН сироватки не може забезпечити адекватну імунну відповідь, про що свідчать виявлені інфекційні ускладнення. Виявлено зниження ФНП у плазмі крові та значно знижену здатність до продукції цього цитокіну мононуклеарами периферичної крові у хворих на НХЛ у порівнянні з контролем, (p<0,05). У хворих I групи виявлено вищий рівень ІФН сироватки крові (p<0,05), підвищення рівня ІФН-α, ІФН-γ та індукованого ФНП у порівнянні з хворими II групи, що свідчить про реакцію клітин імунної системи на інфекційні агенти, проте цього недостатньо для забезпечення протиінфекційного захисту, (табл. 4).

При рецидиві захворювання також відмічали підвищення інтерферону сироватки крові у хворих на НХЛ порівняно з контролем. При рецидиві виявили збільшення ІФН-α у хворих без інфекційних ускладнень, у порівнянні з хворими з інфекціями, що може свідчити про більшу здатність імунокомпетентних клітин до продукції цитокінів та допомагає забезпечити протиінфекційний захист. ФНП залишався нижчим у хворих на НХЛ у порівнянні

Таблиця 3

Показники фагоцитарної активності лейкоцитів у хворих на НХЛ

Показник	I група (n=110)	II група (n=41)	Контроль (n=30)	P1-2	P1-3	P2-3 ₃
ФІ	43,09±3,17	45,87±5,05	68,1±4,8	>0,05	<0,001	<0,01
ФЧ	8,3±0,31	9,24±0,88	7,2±1,2	>0,05	>0,05	>0,05

P₁₋₂ – різниця між I та II групою, P₁₋₃ – різниця між I групою та контролем, P₂₋₃ – різниця між II групою та контролем

з контролем, динаміки та достовірних відмінностей у хворих I та II групи не виявлено.

За допомогою дискримінантного аналізу на основі комплексу клініко-гематологічних та імунологічних показників встановлено,

що на розвиток інфекційних ускладнень у хворих на НХЛ достовірно ($F=3,99$, $p<0,0001$) впливали такі фактори: вік захворювання, стадія захворювання, рівень гематокриту, кількість мієлоцитів, лімфоцитів, еозинофілів, бластів периферичної крові до початку лікування, відсоток CD16 клітин, вміст індукованого ФНП, рівень ЦІК.

Класифікаційні функції для прогнозу виявлення (відсутності) інфекційних ускладнень були такими:

- для виявлення хворих без інфекційних ускладнень –

$$y = - 85,25 + 2,97 \times \text{стадію} + 1,51 \times \text{гематокрит} + 9,79 \times \text{мієлоцити} + 0,48 \times \text{вік захворювання} - 0,01 \times \text{лімфоцити} + 0,60 \times \text{еозинофіли} + 0,45 \times \text{CD16 клітин} + 2,10 \times \text{бласти} - 0,004 \times \text{вміст ФНП індукованого} - 0,0007 \times \text{ЦІК};$$

- для виявлення хворих з інфекційними ускладненнями –

$$y = - 80,38 + 3,69 \times \text{стадію} + 1,40 \times \text{гематокрит} + 9,26 \times \text{мієлоцити} + 0,45 \times \text{вік захворювання} - 0,005 \times \text{лімфоцити} + 0,80 \times \text{еозинофіли} + 0,54 \times \text{CD16 клітин} + 1,88 \times \text{бласти} - 0,01 \times \text{вміст ФНП індукованого} - 0,001 \times \text{ЦІК}.$$

Результати статистичної обробки отриманих даних показали, що чутливість прогнозу інфекційних ускладнень по досліджуваному контингенту складає 93,6%. Специфічність методу для групи без інфекційних ускладнень 29,3%. У групі без інфекційних ускладнень вірогідність виникнення інфекційних ускладнень до 70,7%. Результати дискримінантного аналізу свідчать про високий ризик виникнення інфекційних ускладнень у всіх хворих на НХЛ та дозволяють виділити групу хворих з високим ризиком виникнення інфекційних ускладнень, для профілактики, ранньої діагностики та проведення імунокорегуючої терапії інфекційних ускладнень у хворих на НХЛ.

Дослідження імунної системи у хворих на НХЛ дозволяє своєчасно виявити зміни та прогнозувати перебіг захворювання. Вивчення клініко-гематологічний та імунологічних особливостей перебігу НХЛ за допомогою дискримінантного аналізу дозволяє виділити групу хворих з високим ризиком виникнення інфекційних ускладнень, для профілактики та своєчасного лікування інфекційних ускладнень. Зважаючи на актуальність проблеми, необхідно продовжувати комплексне дослідження стану імунної системи та рівня цитокінів у хворих на НХЛ для досягнення кращих результатів лікування.

ВИСНОВКИ

У хворих на НХЛ виявлено зміни клітинної та гуморальної ланок імунітету та рівня цитокінів, що проявляється зменшенням кількості Т-клітин, зменшенням індексу CD4/CD8, збільшенням кіль-

кості CD16 та зниженням рівня CD56 клітин, підвищенням концентрації ЦІК, зниженням ФІ, підвищенням ІФН сироватки крові, зниженням ІФН- α та ІФН- γ , зниженням ФНП.

У хворих на НХЛ з інфекційними ускладненнями виявлено подальше зниження кількості Т-клітин, індексу CD4/CD8, збільшення рівня CD16 та зниження кількості CD56 клітин, зниження рівней IgG, IgM та підвищення концентрації ЦІК, зниження ФІ, підвищення рівня ІФН сироватки крові у порівнянні з хворими без інфекцій. При рецидиві захворювання відмічається поглиблення змін імунологічної реактивності. Порушення в клітинній та гуморальній ланках імунітету сприяють розвитку інфекційних ускладнень у хворих на НХЛ, погіршують перебіг та прогноз захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукова С.М. Гематологія та трансфузіологія. –Київ: «Три крапки», 2001: 752 с.
2. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Карнабеда О.А., Глушко Н.Л. Інфекційні ускладнення у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію. Нове в гематології та трансфузіології 2005; вип. 3: 38 – 51.
3. Матлан В.Л. Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у онкогематологічних хворих. Укр. журнал гематології та трансфузіології 2006; 6 (6): 5 – 15.
4. Клиническая онкогематология /под ред. М.А. Волковой М.: Медицина, 2001: 576с.
5. Птушкин В.В., Багирова Н.С. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями. В кн.: Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001: 507 – 5 28.
6. Гусева С.А., Петруша А.О. Фебрильная нейтропения: методы профилактики и терапии. Укр. журнал гематології та трансфузіології 2006; 1 (6): 48 – 57.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: «Полиграф плюс», 2006: 481с.
8. Серебряная Н.Б., Мазуров В.И., Новик А.А. и др. Клиническое значение иммунологических нарушений у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами. Эксперим. онкология 1997; №19: 31 – 3 6.
9. Zangani M.M. et al. Lymphomas can develop from B cells chronically helped by idiotypic-specific T-cell. J. Exp. Med. 2007; № 204(5): 1081 – 1 191.
10. Сивак Л.А. Особливості порушення імунного статусу хворих з неходжкинськими злоякісними лімфомами. Укр. журнал гематології та трансфузіології 2008; 4 (8): 20 – 25.
11. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Попович Ю.Ю. Біологічні функції цитокінів. Нове в гематології та трансфузіології 2004; Вип. 1: 9 – 23.
12. Гайдукова С.М., Сивак Л.А. Роль цитокінів в патогенезі неходжкинських злоякісних лімфом з периферичних В-клітин. Гематологія і переливання крові 2006; Вип. 33: 360 – 364.
13. Wadhwa P., Morrison V.A. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin. Oncol. 2006; 33: 240 – 249.

14. *Ravandi F., O'Brien S.* Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2006; 55: 197 – 209.

15. *Aittoniemi J., Miettinen A., Laine S., et al.* Opsonising immunoglobulins and mannan-binding lectin in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1999; 34: 381 – 385.

16. *Morrison V.A., Hibbs J.R., Janoff E.N.* Systemic and mucosal immunoglobulin levels and risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma [abstract]. *Blood* 1996; 88: 240a.

17. *Zhang M., Tracey K.J.* Tumor necrosis factor. In: Thompson A.W., ed. *The cytokine handbook*, 3-rd ed. New York. Academic press, 1998: 515 – 548.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Погорелая О.И.

Резюме. Приведены данные относительно особенностей клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, уровня цитокинов у больных НХЛ. Установлено снижение уровня иммунорегуляторных клеток, повышение CD16 клеток, циркулирующих иммунных комплексов, снижение фагоцитарного индекса, снижение ИНФ- α , ИНФ- γ , ФНО- α у больных НХЛ с инфекционными осложнениями. Иммунологические особенности у больных НХЛ позволяют прогнозировать течение заболевания и выделить группу риска развития инфекционных осложнений.

Ключевые слова: *неходжкинские лимфомы, инфекционные осложнения, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, фагоцитоз, цитокины, прогноз.*

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF NON HODGKIN LYMPHOMAS WITH INFECTIOUS COMPLICATIONS

Pogorila O.I.

Summary. The information on peculiarities of the course cellular immunity and humoral immunity, level of cytokine of non Hodgkin lymphomas with infectious complications in comparison with the patients without infectious complications is given. The low level of immunoregulatory cells, high level CD 16 cells, immune complexes, low level of INF- α , INF- γ and TNF- α in patients with infectious complications has been found out. Immunological features of the course and parameters of peripheral blood allow one to recognize a group of patients with a high risk level of infectious complications.

Key words: *non-Hodgkin malignant lymphomas, infectious complications, cellular immunity, humoral immunity, prognosis, cytokine.*

Адреса для листування:

Погоріла Оксана Іванівна
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
НМАПО імені П.Л. Шупика,
Кафедра гематології та трансфузіології
Тел (044) 483-16-61

Надійшла 31.03.2010

УДК 612.118.221.2

Павлюк Р.П.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України»

Ключові слова: система Резус, антиген C^w, імунологічна безпека

Історія відкриття антигенів системи Резус починається з робіт Ландштейнера та Вінера у 1940 р., коли при імунізації кроликів і гвінейських свинків еритроцитами макаки резус вони отримали антитіла, які назвали антирезус антитілами. Роком пізніше Левін і Стетсон описали алоантитіла з подібними властивостями, що були виділені із сироватки крові жінки після абортів, і, як з'ясувалось пізніше, саме вони – анти-D антитіла – задіяні у патогенезі гемолітичної хвороби новонароджених та посттрансфузійних ускладнень. А антитіла, отримані Ландштейнером та Вінером, реагували з D-подібним антигеном макаки резус, який дістав на честь першовідкривачів назву LW-антигена і з 1998 року виділений із системи резус (№ 004 за номенклатурою ISBT) в самостійну систему LW № 016 (ISBT) [1 – 3].

Незабаром після відкриття D-антигена, були описані інші антигени системи Резус і відповідні їм антитіла, внаслідок чого на сьогодні система Резус налічує більше 50 антигенів (табл. 1) [4]. Більшість із них на сьогодні мають переважно науковий інтерес, а для практичної імуногематології і трансфузіології важливі п'ять антигенів, присутніх у кожній людині в різних комбінаціях, що є сильними імуногенами: D, C, c, E та e. Саме ці антигени через їх високу імуногенну властивість індукують імунні антитіла, що можуть спричиняти гемолітичні ускладнення після трансфузій еритроцитівмісних середовищ та/або бути причиною гемолітичної хвороби плоду і новонароджених.

Існує декілька гіпотез, що пояснюють контроль синтезу Rh антигенів на геномному рівні [3]. В 90-х роках минулого століття

АНТИГЕН C^w СИСТЕМИ РЕЗУС: ТЕОРЕТИЧНІ І ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

Резюме. Описується антиген C^w системи Резус, його походження, наслідування, властивості, розповсюдження в популяції, місце і значення в структурі посттрансфузійних ускладнень, шляхи підвищення імунологічної безпеки застосування еритроцитівмісних середовищ.

була запропонована теорія двох генів, яка пізніше підтвердилась експериментальними дослідженнями. На цей час на молекулярному рівні встановлено, що система Резус контролюється двома структурними генами RHD і RHCE, що містяться в локусі RH між 1p34.3 та 1p36.1 на короткому плечі хромосоми 1 [5]. Ці гени RH локусу кодують RhD і RhCcEe білки, які в присутності допоміжного глікопротеїну Rh50, ген якого міститься на 6 хромосомі [6], формують антигени RH на мембрані еритроцитів. Таким чином, ген RHD контролює продукцію антигена D, а ген RHCE – антигенів C,

Таблиця 1

Антиген	№ ISBT	Частота в популяції, %	Антиген	№ ISBT	Частота, %
D (Rh ₀)	RH1	85	Rh32	RH32	<0,1
C (rh')	RH2	70	Rh33	RH33	<0,1
E (rh'')	RH3	30	Hr ^s (Bastiaan)	RH34	>99
c (hr')	RH4	80	Be ^a (Berrens)	RH36	<0,1
e (hr'')	RH5	98	Evans	RH37	<0,1
f (ce, hr)	RH6	64	C-like (аутоантитіла)	RH39	>99
Ce (rh ₁)	RH7	71	Tar (Target)	RH40	<1
C ^w (rh ^{w1})	RH8	2	Ce (rh ₁) -like	RH41	70
C ^x (rh ^x)	RH9	<0,1	Ce ^s	RH42	<1
V (hr ^v , ce ^s)	RH10	<1,30% у негрів	Craw (Crawford)	RH43	<1
E ^w (rh ^{w2})	RH11	<0,1	Nou	RH44	>99
G (rh ^g)	RH12	86	Riv	RH45	<0,1
Hr ₀	RH17	>99	Sec	RH46	>99
Hr (Hr ^s)	RH18	>99	Dav	RH47	>99
hr ^s	RH19	98	JAL	RH48	<0,1
VS (e ^s)	RH20	<0,30% у негрів	STEM	RH49	<0,1
C ^g	RH21	69	FPTT	RH50	<0,1
CE	RH22	<1	MAR	RH51	>99
D ^w (Wiel)	RH23	<0,1	BARC	RH52	<1
c-like	RH26	80	JANK	RH53	<0,1
cE	RH27	30	DAK	RH54	4% у негрів
rh ^H (Hernandez)	RH28	<1	LOCR	RH55	<0,1
RH (rh _m , Rh-total)	RH29	>99	CENR	RH56	<0,1
Go ^a (Gonsales, cor)	RH30	<0,1			
hr ^B	RH31	98			

c, E, e, поліморфізм яких обумовлений точковими нуклеотидними замінами.

Велика кількість антигенів, що налічує система Резус, пояснюється мутаціями в генах. Результатом мутації антигену C є антиген C^w, відкритий Каллендер, Рейсом і Пейкосом у 1946 році [7]. Антиген C^w має структурні відмінності від антигену C, і в той же час вони не є алелями і мають певну генетичну зчепленість.

Про походження антигену C^w існує кілька наукових припущень. Є думка, що антиген C^w є серологічним продуктом алеля Cc гена RHCE. Якщо це так, то еритроцити гетерозигот C^w/c не повинні містити антиген C. Але на практиці це не так. C^w+ (позитивні) еритроцити часто несуть на собі одночасно антиген C і нерідко антиген c, тобто не два, а три антигени [8, 9].

Інша думка, що всі гени RH, що кодують антиген C^w, продукують одночасно і антиген C. Але й це припущення не співпадає повністю з фактичними результатами серологічних досліджень, які свідчать про те, що існують алелі, які продукують одночасно антигени C^w і c, але не C.

В таблиці 2 надані фенотипи обстежених осіб з антигеном C^w.

Таблиця 2

Розподіл антигену C^w по фенотипам Rh-Hr

Кількість осіб з C ^w антигеном, абс./%	Частота фенотипів з антигеном C ^w		
	C ^w c	C ^w Cc	C ^w C
*100/100	26/26	54/54	20/20
** 7 /100	-	4/57,14	3/42,85

* - за даними Н.Д.Герасимової [8] ** - за нашими даними

У різних популяціях цей антиген зустрічається з різною частотою. C^w антиген має найбільшу частоту серед населення Скандинавії – від 7 до 9%, в той час як серед інших європеїдів вона складає 1 – 7% [9]. За даними Н.Д.Герасимової 5,91% обстежених донорів Новомосковської СПК були C^w-позитивними [8]. Наші небагаточисельні дослідження показали, що C^w антиген виявлявся у фенотипі 7 із 118 обстежених, тобто у 5,93% випадків.

Антиген C^w має виражені антигенні властивості і викликає утворення анти-C^w антитіл у осіб, що не мають цього антигену у своєму фенотипові, у тому числі й у осіб із CC фенотипом. Антигену C^w притаманний ефект дози. Він частково домінує над антигеном c, а у простій дозі сам знаходиться під частковим домінуванням антигену C [7].

За своїми імуногенними властивостями антиген C^w займає одну із провідних позицій серед мінорних трансфузійно небезпечних антигенів [3]. Антитіла анти-C^w можуть бути природного походження, тобто їх поява носить спонтанний характер (без імуного стимулювання), що взагалі ха-

рактерно для більшості мінорних антигенів системи резус [11, 12]. Частіше анти-C^w антитіла мають трансфузійне походження, тобто є наслідком гемотрансфузій. Оскільки C^w антиген ніде у природі, окрім як на еритроцитах людини, не зустрічається, імунізація не алогенним шляхом виключається.

Обговорюється ще один шлях імунізації антигеном C^w: під час пологів гемопоетичні клітини матері можуть попадати в кровотік дитини і створювати у його кістковому мозку вогнища кровотворення, що продукують C^w-позитивні еритроцити. У більш пізньому постнатальному або близькому до пубертатного періоді спостерігається викид у кровотік великої кількості C^w-позитивних еритроцитів, що продукуються виживаним клоном гемопоетичних клітин матері. У відповідь на сильний антигенний стимул у дитини виробляються анти-C^w антитіла, які елімінують вказаний клон, що продукує C^w-позитивні еритроцити. Таким чином, алоімунізація відбувається не внаслідок переливання еритроцитів, а за рахунок еритроцитів, які продукуються de novo материнськими гемопоетичними клітинами, що попали в організм дитини внаслідок фето-плацентарної кровотечі. Це припущення знаходить своє підтвердження у випадках трансплантації кісткового мозку, коли в результаті репопуляції еритроцитів донорського фенотипу відбувається алоімунізація реципієнта. Такий механізм виникнення антитіл пояснює наявність антиеритроцитарних антитіл без начебто антигенного стимулу, що раніше розглядалися як спонтанні або природні [13].

Через виражену імуногенність антигену C^w антитіла анти-C^w можуть виникати у осіб, що мають у своєму фенотипові антиген C, внаслідок переливання їм C^w-позитивних еритроцитів або під час вагітності. Описані випадки посттрансфузійних ускладнень і гемолітичної хвороби новонароджених, причиною яких були антитіла анти-C^w [9]. Частота виявлення анти-C^w антитіл серед сенсibilізованих осіб складає 2%. Відносно висока частота алоімунізації вказує на необхідність врахування C^w антигену при трансфузії еритроцитовмісних середовищ, тобто слід уникати переливання C^w-позитивних еритроцитів C^w-негативним реципієнтам.

Визначення C^w антигену можна проводити за допомогою моноклональних антитіл або імуних сироваток, на площині або у гелевому тесті згідно інструкції, що додається до реагентів.

Для скринінгу сироваток з метою виявлення сенсibilізації C^w антигеном необхідно використовувати типовані еритроцити, що містять у своєму фенотипові C^w антиген.

Тимчасове припинення видачі C^w-позитивних еритроцитів для трансфузій до організації фенотипування пацієнтів у лікувальних закладах знизить

ризик алоїмунізації і підвищить імунологічну безпеку при застосуванні еритроцитовмісних компонентів крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Landsteiner R., Wiener A.S. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. Proceedings of the Society for Experimental. Biology and Medicine 1940; 43: 223.

2. Levine P., Stetson R.E. An unusual case of intra-group agglutination. Journal of the American Medical Association 1939; 113: 126 – 127.

3. Донсков С.И., Мороков В.А., Дубинкин И.В. Групповые антигены эритроцитов. Концепция совместности: руководство для иммуносерологов и трансфузиологов. М.: Б.и., 2008: 184 с.

4. Kiparski S.V., Northoff H., Flegel W.A., Neumeister B. Rh Blood Group Antigens – Update. Clin.Lab. 2000; 46: 17 – 22.

5. Cherif-Zahar B., Mattei M.G., Le Van Kim C. et al. Organization of the gene encoding the human blood group Rh CcEe antigens and characterization of the promoter region. Genomic 1994; 19: 68 – 74.

6. Оловникова Н.И., Николаева Т.А. Антигены эритроцитов человека. Гематол. и трансфузиол. 2001; 5: 37 – 45.

7. Доссе Ж. Иммуногематология: пер. с франц. М.: Медгиз, 1959. 638 с.

8. Герасимова Н.Д. Частота распределения антигена C^w среди доноров г. Новомосковск. Вестник службы крови России 2007; 2: 13 – 14.

9. Прокоп О., Геллер В. Группы крови человека: пер. с нем. М.: Медицина, 1991: 512 с.

10. Донсков С.И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика. М.: ВИНТИ РАН, 2005. 392 с.

11. Chow B., Lewis M. The occurs of an Rh haemagglutinin of specificity anti-C^w in the absence of known stimulation: suggestions as to cause. Vox Sang. 1954; 4: 41.

12. Kornstad L., Ryttinger L., Hogman C. Two sera containing probably naturally occurring anti-C^w, one of them also containing a naturally occurring anti-Wra. Vox Sang. 1960; 5: 330.

13. Донсков С.И., Лунатова И.С. Необычный случай образования анти-C^w-антител (о природе феномена спонтанных противозэритроцитарных антител). Вестник службы крови России 2007; 3: 18 – 19.

АНТИГЕН C^w СИСТЕМЫ РЕЗУС: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Павлюк Р.П.

Резюме. Описывается антиген C^w системы Резус, его происхождение, наследование, свойства, распространение в популяции, место и значение в структуре посттрансфузионных осложнений, пути повышения иммунологической безопасности применения эритроцитсодержащих сред.

Ключевые слова: система Резус, антиген C^w, иммунологическая безопасность

ANTIGENE C^w OF THE RHESUS SYSTEM: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS

Pavljuk R.P.

The resume. Antigene C^w of the Rhesus system, its origin, inheritance, properties, distribution in populations, a place and value in structure posttransfusion complications, a way of increase immunological safety of application blood components contain red cells is described.

Key words: the Rhesus system, antigene C^w, immunological safety

Адреса для листування:

Павлюк Р.П.

ДУ ІГТ АМНУ

04060, м. Київ, вул. М.Берлінського 12

Тел. 440-30-44

Надійшла 30.03.2010

УДК 616.831-005.1:599.323.4

Святецькая В.Н.*, Гарманчук Л.В.*,
Сенчило Н.В.*, Кульчилов А.Е.**,
Макаренко А.Н.*

*Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,

**Учреждение Российской академии наук
Институт высшей нервной деятельности и
нейрофизиологии РАН,

Ключевые слова: циркулирующие
иммунные комплексы,
фагоцитарная активность,
экспериментальная модель геморрагического
инсульта.

Патологии, обусловленные нарушением мозгового кровообращения, затрагивают многие звенья иммунных реакций организма. Появление в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) может быть связано как с нарушением циркуляции крови в пораженном очаге, так и опосредованно иммунокомпетентными клетками [1]. В норме иммунные комплексы, образовавшиеся в кровотоке фагоцитируются и разрушаются [2]. Усилению продукции ЦИК в сыворотку крови животных с индуцированным инсультом могут способствовать нарушения в системном и локальном иммунном ответе [3]. Степень иммунных отклонений при остром нарушении мозгового кровообращения может быть нормализована при назначении ряда ноотропных препаратов, используемых для лечения инсульта [4]. Определение уровня ЦИК в сыворотке крови является одним из диагностических приемов определения степени тяжести и активности иммунопатологического процесса, а также является важным фактором при оценке эффективности проводимого лечения [4]. Поэтому, целью настоящего исследования было выявление уровня ЦИК у животных с индуцированным инсультом, в контроле и при использовании разных фармакологических препаратов органотропного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали крыс линии Вистар (самки, в возрасте 4 месяца с массой — 200±20 г) разводимы вивария Национального университета имени Тараса Шевченка. Все работы с животными проводили в соответствии с правилами биоэтического комитета по работе с экспериментальными животными [5]. Животных подвергали оперативному вмешательству с целью экспериментального воспроизведения геморрагического инсульта по разработанной ранее методике [6]. Лекарственные

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ИНДУЦИРОВАННЫМ ИНСУЛЬТОМ

Резюме. Исследовали уровень среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови животных в группах с индуцированным гемморрагическим инсультом и терапией ноотропными препаратами. Было выявлено, что церебролизин и кортексин, кроме прямого ноотропного действия нормализуют фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

вещества кортексин, церебролизин, церебрал, а также плацебо вводили через 5 часов после воспроизведения инсульта. Препараты вводили внутривентрикулярно в дозе 2,5 мл на кг массы тела животного, один раз в день (длительность терапии 7 дней) [3]. В качестве контроля, служили интактные и ложно-оперированные животные. После декапитации животных под эфирным наркозом, отбирали кровь в стеклянные пробирки и после отстаивания в течение 1 часа при температуре 37°C, кровь центрифугировали и отбирали сыворотку у каждого животного всех исследуемых групп.

Циркулирующие иммунные комплексы были выделены посредством преципитации с полиэтиленгликолем 6000 (PEG) при конечной концентрации в 3,5%. Преципитация ЦИК в указанной концентрации PEG позволяет выявить уровень среднемолекулярных комплексов, которые считаются наиболее патогенными [7, 8]. Определение уровня ЦИК в сыворотке крови каждого животного (в расчете на 100 мкл) проводили по стандартной методике с использованием спектрофотометрических показателей (СФ-16) при длине волны 450 нм [9]. Статистически достоверными принимались случаи при $p < 0,05$.

Уровень функциональной активности перитонеальных макрофагов и спленоцитов (респираторный взрив (РВ)) определяли по способности восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ) по стандартной методике [10]. Для этого полученные клетки вносили в 96-луночный планшет в количестве 1×10^5 в лунку. В опытные пробы для определения спонтанной активности клеток вносили 0,1 мл 0,2% нитросинего тетразолия (НСТ), после чего клетки инкубировали 1 час при 37°C в присутствии 5% CO₂. После инкубации суспензию клеток центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин.

Уровень среднемoleкулярных ЦИК в сыворотке животных с индуцированным геморрагическим инсультом и терапией ноотропными препаратами

Группы животных	Интakтный контроль	Ложно-оперированные	Индуц. инсульт	Индуц. инсульт+ плацебо	Индуц. инсульт+ К-син	Индуц. инсульт+ Ц-лизин	Индуц. Инсульт+ Ц-брал
Уровень ЦИК (у.е./100мкл сыворотки)	0,06±0,001	0,02±0,002*	000,12 ±0,002**	0,08±0,007**	0,036±0,001	0,042±0,009	0,086±0,01

Надосадочную жидкость удаляли и к осадку добавляли 0,2 мл метанола. Повторно центрифугировали при тех же условиях. Потом, после удаления надосадочной жидкости, во все лунки добавляли 0,1 мл 0,1н КОН и 0,1 мл ДМСО. Оптическую плотность образовавшегося формазана определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм. Спонтанную активность перитонеальных макрофагов и спленоцитов выражали в условных единицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было выявлено достоверное снижение уровня ЦИК средних молекулярных размеров, которые преципитировались 3,5% PEG-6000 в группе ложно-оперированных животных в сравнении с показателями группы контрольных животных (табл.1). В группах животных с индуцированным геморрагическим инсультом и животных с введением плацебо по схеме терапии отмечено увеличение уровня ЦИК в 2,2 и 1,5 раза ($p < 0,05$), соответственно. В группах животных, после проведенной терапии кортексином и церебралозином отмечено, что уровень среднемoleкулярных ЦИК в сыворотке крови имел аналогичные показатели с контрольной группой животных. В то же время применение в качестве лекарственного агента церебрала способствует повышению уровня ЦИК в этой группе животных, что может быть связано с более пролонгированным действием церебрала в сравнении с кортексином и церебролизином [3].

Известно, что в норме иммунные комплексы, образовавшиеся в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются [2]. При увеличении их размера, что может быть при избытке антигена и присутствия в их структуре Ig M, ЦИК могут откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы [8].

Патологические реакции на иммунные комплексы обусловлены превышением скорости их образования над скоростью элиминации, дефицитом одного или нескольких компонентов комплемента или функциональными дефектами фагоцитарной системы. Поэтому, следующим этапом наших исследований было определение уровня функциональной активности фагоцитов (перитонеальных макрофагов и спленоцитов).

Как видно из приведенных данных (рис.1), уровень спонтанной активности перитонеальных макрофагов по сравнению с контролем снижен в группе ложно оперированных животных (21,3%, $p < 0,03$) и группе с индуцированным инсультом на (28,9%, $p < 0,01$) и повышен в группах инсульт + плацебо (85%, $p < 0,001$), инсульт + церебролизин (46%, $p < 0,001$), инсульт + кортексин (86%, $p < 0,001$).

При определении фагоцитирующей активности спленоцитов у всех экспериментальных групп выявлены практически одинаковые показатели, соответствующие контрольной группе животных.

По-видимому, уровень фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов во всех исследуемых группах обратно коррелирует с уровнем среднемoleкулярных ЦИК в сыворотке крови. Так, как видно из приведенных данных (табл.1 и рис.1),

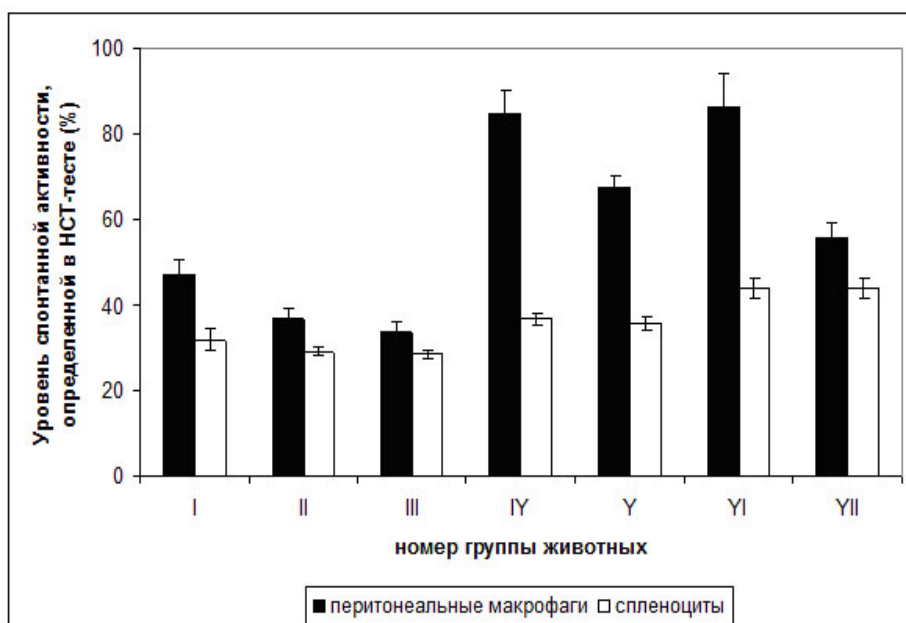


Рис.1. Уровень спонтанной активности перитонеальных макрофагов и спленоцитов крыс, определенных по включению тетразолия нитросинего.

в группах животных с терапией индуцированного инсульта кортексином и церебролизином выявлено значительное повышение уровня фагоцитарной активности и снижение уровня ЦИК в сыворотке крови. Т.е., эти препараты наряду с основными ноотропными свойствами проявляют выраженное иммуномодулирующее действие. Что касается препарата церебрал, то его эффективность, в том числе как иммуномодулятора, может быть обусловлена более пролонгированным действием, в сравнении с кортексином и церебролизином. Несколько повышенный уровень ЦИК средней молекулярной массы у животных после терапии инсульта церебралом не влияет существенно на модификацию иммунных показателей, определенных нами ранее [2].

Таким образом, проведенная терапия экспериментального инсульта у животных наряду с другими иммунологическими показателями, определенными нами ранее, нормализует уровень среднемолекулярных ЦИК в сыворотке крови экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаренко А.Н., Миронюк Ю.Н., Моложавая О.С. и соавт. Иммунореактивность крыс при экспериментальном моделировании острого аутогеморрагического биполушарного инсульта на фоне стафилококковой инфекции. Патол. физиол. и экспериментальная терапия 2008; 3: 15 – 17.
2. Абелев Г.И. Основы иммунитета. Соросовский Образовательный Журнал 1996; 5: 4 – 10.
3. Кульчигов А.Е., Моложавая, О.С. Скачкова О.В. и соавт. Сравнительное изучение иммунокорректирующего действия нейропептидных препаратов при острой экспериментальной цереброваскулярной патологии. Цитокины и воспаление 2009; №3: 18 – 23.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М. и соавт. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств. М.: Фармакологический комитет, 1984.
5. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. National Academy Press, Washington, D.C.: National Academy of Press, 1996: 140 p.
6. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Макаренко А.Н. и др. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга. Ж. высш. нерв. деят. 2002; 52, № 6: 765–768.
7. Ghose T., Landigan P., Asif A. Localization of immunoglobulin and complement in pulmonary sarcoid granulomas. Chest 1974; 66: 264.
8. Фролов В.М., Соцкая Я.А. Циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитарная активность моноцитов у больных хроническим бронхитом при проведении дифференцированной иммунокоррекции. Укр. пульмонологічний журн. 2003; № 3: 28 – 30.
9. Клиническая иммунология. Рук-во для врачей / под ред. Е.И. Соколова. Москва: Медицина, 1998: 272 с.
10. Muller L.R., Rollag A., Froland S.S. Nitroblue tetrazolium reduction in monocytes and monocyte derived macrophages. Immun Today 1989; 97: 490 – 496.

РІВЕНЬ ЦИРКУЛІРУЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З ІНДУКОВАНИМ ІНСУЛЬТОМ

Святецька В.М.*, Гарманчук Л.В.*, Сенчило Н.В.*, Кульчигов А.Є.***, Макаренко А.М.*

Резюме Досліджували рівень середньомолекулярних циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові тварин в групах з індукованим геморагічним інсультом й терапією ноотропними препаратами. Було встановлено, що церебролізин й кортексин, окрім прямої ноотропної дії нормалізують фагоцитарну активність перитонеальних макрофагів й рівень циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові.

Ключові слова: циркулюючі імунні комплекси, фагоцитарна активність, експериментальна модель геморагічного інсульта.

LEVEL OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEX IN BLOOD SERUM OF EXPERIMENTAL ANIMAL WITH INDUCED INSULT

Svyatetska V.N., Garmantzuk L.V., Sentchilo N.V., Kultchikov A.E., Makarenko A.N.

Summary. Here is presented the results of investigation of the level of immune complex in blood serum of experimental animal with induced hemorrhagic insult and therapy with nootropic drugs. Results of research indicate cerebrolysin and korteksin promote normalization phagocytic activities of peritoneal macrophages and level of immune complex in blood serum/

Key words: circulating immune complex, phagocytic activities, experimental model of hemorrhagic insult.

Адреса для листування:

Святецька В.Н.
Киевский национальный университет
имени Тараса Шевченко
01033, ул. Владимирская 60, Киев, Украина

Надійшла 10.03.2010

УДК 616.15-006:616.155.392

Березюк О.М.

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

Резюме. При обстеженні хворих з анемічним синдромом на тлі гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) та використання поліхіміотерапії (ПХТ) було виявлено вагомий вплив на розвиток анемії недостатньої продукції еритропоетину (ЕПО). Неадекватна продукція еритропоетину виникала у 80% хворих на ГМЛ до проведення ПХТ та у всіх пацієнтів після ПХТ. Зниження продукції ЕПО супроводжувалося зниженням регенераторної здатності кісткового мозку, звуженням еритроїдного паростку кісткового мозку, збільшенням кількості еритроїдних клітин з явищами дизеритропоезу, прогресуванням анемії та порушенням обміну заліза.

Ключеві слова: гостра мієлоїдна лейкемія, анемічний синдром, еритропоетин, метаболізм заліза.

ВСТУП

В усіх пацієнтів з гострою лейкемією (ГЛ) в процесі розвитку захворювання виникає анемічний синдром, що має тенденцію до швидкого прогресування, як за рахунок еволюції захворювання, так і внаслідок цитостатичної терапії [3,4,6].

Анемічним синдром вимагає обов'язкової корекції у зв'язку з рядом обставин. Насамперед, гіпоксія знижує функціональні можливості всіх систем та органів, особливо центральної нервової та серцево-судинної систем, що поглиблює гіпоксію, створюючи замкнене коло. Гіпоксія сприяє виникненню нових мутації, інактивації генів апоптозу та наділенню атипосивих клітин здатністю до необмеженої проліферації, тобто призводить до підвищення ступеню злоякісності пухлини. Активізація на фоні гіпоксії неоваскуляризації сприяє посиленню метастазування пухлини [4, 12,13].

На сьогоднішній день з метою корекції анемії переважно використовують трансфузію еритроцитної маси (ЕМ), які дають багато ускладнень, в тому числі і життєво небезпечних. Отже, необхідний пошук більш фізіологічного методу корекції анемічного синдрому. А для цього необхідно з'ясувати основні механізми його розвитку при ГЛ [7,14,15].

Безумовно, важливу роль в розвитку анемії при ГЛ відіграє метаплазія кісткового мозку (КМ), тобто механічне заміщення гемопоетичної тканини швидко прогресуючим пухлинним клоном та фіброзною тканиною [1, 2, 8]. Ще одним механізмом розвитку анемії при ГЛ є взаємодія між клітинами пухлинного клону та імунною системою, що приводить до активізації макрофагів, лейкоцитів, гепатоцитів та виділення ними специфічних цитокінів та гострофазових білків. Ця реакція організму на пухлину є захисною, але має і інші, несприятливі для організму наслідки, що пов'язано з багатфункціональністю месенджерів імунної системи та білків гострої фази запалення [9,10, 22, 24]. Досить важливу роль у виникненні і прогресуванні анемії

відіграє хіміотерапія (ХТ). Це може бути наслідком як прямого мієлосупресивного впливу на КМ, так і наслідком пошкодження еритропоетинпродукуючих клітин нирок [17]. Певне значення в розвитку анемії при ГЛ має дефіцит пластичних факторів (вітамінів В9, В12, білка, заліза), які також необхідні для підтримання життєдіяльності пухлини, а також кровотечі, гемоліз [4, 9,10]. Вклад різних механізмів в розвиток анемії при ГЛ неоднаковий і залежить від стадії захворювання, конституційних особливостей імунної системи, етапу по відношенню до проведення ХТ.

До проведення ХТ провідну роль у виникненні і прогресуванні анемії відіграє інфільтрація КМ бластними клітинами. На цьому ж етапі велике значення має активізація імунної системи та вивільнення цитокінів і гострофазових білків, що мають декілька точок прикладання для супресії еритропоезу. Серед елементів імунної системи першими реагують на антигенний стимул моноцити, що продукують ІЛ-1, ІЛ- 6 та ФНП- α , Т-лімфоцити, що синтезують ІЛ-2 та ІФН- γ та гепатоцити, що постачають білки гострої фази – гепсидин та СРБ [4,9]. Ролі цих цитокінів та механізми впливу на еритропоез досить різноманітні, але їх можна згрупувати в три основні групи ефектів:

1. Порушення метаболізму заліза.
2. Безпосередня супресія еритроїдного паростка.
3. Пригнічення вироблення еритропоетину (ЕПО) нирками [10].

Еритропоетин (ЕПО) – фізіологічний стимулятор еритропоезу – здатен нейтралізувати ці ефекти цитокінів, знижуючи їх рівень в крові та зменшуючи чутливість до них рецепторів. Нормалізує обмін заліза, зокрема: покращує його всмоктування, надходження в еритроласти (збільшуючи кількість трансферинових рецепторів та їх чутливість), а також зменшує його затримку в макрофагах шляхом зменшення синтезу феритину [10, 20, 21, 23].

У хворих із злоякісними пухлинами процеси проліферації, росту, диференціації, а також апоптозу клітин еритроциту (найбільше БУОе та КУОе) знаходяться під масивним пригнічуючим впливом прозапальних цитокінів – ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1. Інтерферон- γ – найбільш потужний інгібітор еритропоезу, індукує апоптоз еритроїдних клітин через Fas – рецептори. Інгібуючий вплив ІФН- γ може бути відмінений збільшеними концентраціями еритропоетину, який знижує кількість рецепторів до ІФН- γ . Пригнічення диференціації еритроциту під впливом ФНП- α пов'язують із модуляцією ключових факторів транскрипції, зокрема, збільшенням активності гена p-38 (інгібітор диференціації). Окрім того, ФНП здатний стимулювати апоптоз клітин еритроциту та активізувати продукцію вільних радикалів. Анулювати ці ефекти ФНП- α може ЕПО, як шляхом пригнічення синтезу ФНП, так і зменшуючи кількість рецепторів до нього [18,19].

Ще одна ланка в розвитку анемії злоякісного новоутворення – це вплив різних факторів на синтез ЕПО перитубулярними фібробластиками нирок. Причому зниження експресії ЕПО пов'язане, як з пошкодженням ЕПО-продукуючих клітин вільними радикалами, що формуються під впливом цитокінів, так і внаслідок безпосереднього впливу на процеси транскрипції гену ЕПО (зокрема, ФНП підвищує активність фактору транскрипції гальмуючого еритропоетинового гена GATA-2 та знижує активність активуючого гена GATA-1). Окрім цитокінів, перитубулярні фібробласти можуть пошкоджуватись пухлинними клітинами, що інфільтрують нирки [9,10].

Під час проведення ХТ та після неї значення метаплазії КМ та цитокінової дизрегуляції в розвитку анемії при ГЛ зменшується аж до повного анулювання (у випадку повної клініко-гематологічної ремісії), основну роль починає відігравати негативний вплив ХТ як на розвиток еритроїдного паростку (підсилення апоптозу, активація ПОЛ), так і на функцію ЕПО-продукуючих клітин.

Еритропоетин здатен підтримувати гемопоез за рахунок чисельних механізмів: зменшення апоптозу БУОе, КУОе, еритробластів; стимуляції термінальної диференціації, прискорення дозрівання оксифільних нормоцитів, підвищення активності антиоксидантних систем клітини та зменшення руйнування клітин вільними радикалами, що має особливе значення при ХТ; зменшення активності прозапальних цитокінів. Отже, недостатня продукція ЕПО при ГЛ може відігравати істотну роль в розвитку анемії. Тому необхідно з'ясувати чи є дефіцит ЕПО у хворих з ГЛ, як впливає ХТ на продукцію ЕПО та чи пов'язаний

розвиток анемії у хворих на ГМЛ із недостатньою продукцією ЕПО [5,11].

МЕТА

Дослідження продукції ЕПО у хворих на ГМЛ до застосування ХТ і після цитостатичного лікування та встановлення можливого дефіциту ЕПО у хворих з ГМЛ на основі порівняння рівня ЕПО у пацієнтів з адекватним для даної гіпоксії рівнем ЕПО [10].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 60 хворих на ГМЛ віком від 17 років до 59 років (44,25 \pm 1,6 років). Серед пацієнтів було 26 жінок та 34 чоловіка. Групу контролю склали практично здорові особи в кількості 31 чоловік. Середній вік представників групи контролю складав 40,26 \pm 1,96 років.

Всі пацієнти отримували цитостатичне лікування за схемою «7+3». Пацієнти дослідної групи обстежувались до проведення ПХТ, відразу після виконання ПХТ (8 доба), а також на 14, 21 та 28 добу від початку дослідження. Представники групи контролю обстежувались однократно.

Проводилось фізикальне обстеження представників основної та контрольної груп, виконувались загальноклінічні лабораторні дослідження за стандартними методиками. Активність ЕПО визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Elisa», Дослідження вмісту заліза сироватки проводили ферозинним методом за допомогою набору реактивів Cobas Integra. Вміст феритину та трансферину визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою наборів реактивів Cobas Integra та Tina-quant, відповідно. Дослідження проводили на базі лабораторії ТОВ «Сінево Україна». Кістковий мозок досліджували за загальноприйнятими методиками. Обробку статистичних результатів проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх пацієнтів з ГМЛ на початку обстеження була зафіксована анемія, яка мала тенденцію до прогресування, що підтверджують результати загального аналізу крові, дані мієлограми. За ступенем тяжкості всі пацієнти були розділені на три групи: 1А – пацієнти з легким ступенем анемії, 2А – пацієнти з середнім ступенем тяжкості анемії, 3А – пацієнти з тяжкою анемією.

Анемія у хворих на ГМЛ до проведення ПХТ була нормоцитарною, нормохромною та норморегенераторною, середнього ступеня тяжкості. Після проведення ПХТ рівень гемоглобіну (Hb) у хворих на ГМЛ знизився на 8,92%. Анемія після ПХТ стала гіперхромною, гіпорегенераторною. Протягом 2

Таблиця 1

Динаміка анемічного синдрому у хворих на ГМЛ (M±m)

Показники	До ПХТ	Після ПХТ	14 доба	21 доба	28 доба
Гемоглобін, г/л	79,62±2,37	72,52±1,77	75,63±1,49	84,00± 1,12***	92,5±1,16****
Еритроцити, 10 ¹² /л	2,49 ± 0,08	2,07± 0,06*	2,21± 0,06**	2,55± 0,05***	2,89± 0,05****
Кольоровий показник	0,94± 0,01	1,08±0,02	1,03±0,02**	1,0± 0,01***	0,97± 0,01****
Гематокрит, %	26,58±0,78	24,15±0,59	25,2± 0,51**	28,18± 0,38	30,82±0,38
Ретикулоцити, % ₀	2,28± 0,2	0,94± 0,09*	1,91 ± 0,12**	3,43± 0,16*	4,65± 0,21

* – P<0,001 (порівняння з періодом до ПХТ); ** – P<0,001 (порівняння з періодом після ПХТ)

*** – P<0,001 (порівняння з 14 добою); **** – P<0,001 (порівняння з 21 добою).

– 4 тижнів рівень Нb поступово зростав, однак на 28 день від початку дослідження був на 28% нижче показників групи контролю.

Під час дослідження кістково-мозкового пунктату до проведення ПХТ спостерігалась значна інфільтрація КМ бластами. Еритроїдний паросток був звужений в 3,93 раза в порівнянні з групою контролю за рахунок клітин всіх ступенів зрілості. Кількість клітин з явищами дизеритропоезу була навіть менше, ніж в контрольній групі.

При дослідженні КМ на 14-у добу після проведення ПХТ у всіх досліджуваних пацієнтів була зафіксована кістково-мозкова ремісія. Клітинність КМ знизилась в 5,29 раз в порівнянні з контролем і залишалась низькою до 4-го тижня (в 4,23 рази менше контрольного показника). Еритроїдний паросток на 14-у добу дослідження був збіднений клітинними елементами в 7,1 раз в порівнянні з контролем, однак в подальшому він розширювався та на 28 добу

дослідження був в 2,14 раз меншим контрольного показника. Протягом 2-го та 3-го тижнів дослідження в еритроні переважали базофільні нормоцити, та на 28 добу баланс змінився в сторону оксифільних нормоцитів, що, можливо, відображає процес відновлення КМ після постцитостатичної аплазії. Одночасно з розширенням еритроїдного паростку спостерігається збільшення відсотку структурно змінених клітин еритрону. Явища дизеритропоезу полягали у збільшенні розмірів та зміні форми еритробластів та їх ядер, появи багатоядерних еритробластів, збільшенні розмірів дозріваючих клітин, вакуолізації цитоплазми. На 28 добу дослідження явища дизеритропоезу спостерігались в 41,28±0,73% клітин еритрону.

Результати біохімічного дослідження знаходились в межах фізіологічної норми, що засвідчувало відсутність дефіциту пластичних факторів, порушень функції печінки та нирок – можливих агентів в розвитку анемії.

Дослідження параметрів обміну заліза засвідчило відсутність дефіциту цього фактору. Навпаки, вміст заліза сироватки (ЗС) перевищував контрольні значення ще до проведення ПХТ на 12,32%, в подальшому на 37,44% переважав контрольний показник в кінці другого тижня дослідження. Далі, поступово знижуючись, в кінці 4-го тижня дослідження був на 19,23% вище контрольних значень. Перевантаження організму залізом в певній мірі, можливо, було зумовлене гемотрансфузіями, оскільки найбільш значне збільшення вмісту ЗС спостерігалось у пацієнтів з тяжким ступенем анемії, які отримували найбільший об'єм ЕМ. Накопичення заліза в крові можна пояснити також дефіцитом ЕПО, який в нормі забезпечує доступність заліза для КМ та споживання ним.

Продукція трансферину у пацієнтів з ГМЛ до ПХТ була знижена на 27,2

Таблиця 2

Динаміка показників мієлограми у хворих на ГМЛ (M±m)

Показники	Контроль	До ПХТ	14 доба	21 доба	28 доба
Мієлокаріоцити, 10 ⁹ /л	144,74± 6,43	154,37± 5,94	27,37± 0,47 *, **	30,4± 0,59 *, ***	34,22± 0,91 *, ****
Бласти, %	3,66±0,15	80,21±1,71*	1,78± 0,08 *, **	2,68±0,08 ***	3,62± 0,09 ****
Кількість еритроїдних клітин, %	22,99±,89	4,71± 0,5*	13,74±0,61 *, **	22,86±0,78 *, ***	36,23±0,78 *, ****
Кількість еритроїдних клітин, 10 ⁹ /л	27,23±1,37	6,92± 0,76*	3,84± 0,61 *, **	7,06± 0,33 *, ***	12,70±0,57 *, ****
Еритробласти, %	2,33±0,13	0,56± 0,06*	1,07±0,07 *, **	1,54 ± 0,08 *, ***	2,51± 0,08 ****
Базофільні нормоцити, %	3,71±0,13	1,11± 0,12*	7,39 ±0,36 *, **	10,68±0,32 *, ***	10,43± 0,3* *, ****
Поліхромат. нормоцити, %	10,7±0,46	2,45±0,29*	3,96± 0,36*	6,78 ±0,32 *, ***	12,4± 0,57 *, ****
Оксифільні нормоцити, %	2,78±0,32	0,62± 0,09*	1,29± 0,09 *, **	3,97 ± 0,21 *, ***	6,94± 0,25 *, ****
Кількість клітин з явищами зеритропоезу, %	2,69±0,21	1,52± 0,13*	4,13± 0,2 *, **	31,61±0,73 *, ***	41,28±0,73 *, ****

* – P<0,001 (порівняння з контролем); ** – P<0,001 (порівняння з періодом до ПХТ);

*** – P<0,001 (порівняння з 14 добою); **** – P<0,001 (порівняння з 21 добою).

Динаміка вмісту заліза, трансферину та феритину в сироватці крові у хворих на ГМЛ (M ± m)

Таблиця 3

Етап	ЗС, мкмоль/л	Трансферин, г/л	Феритин, нг/мл
До ПХТ	20,94 ± 0,44	1,93 ± 0,04*	398,4 ± 32,13*
Після ПХТ	26,58 ± 0,59**	1,67 ± 0,03*,**	685,67 ± 31,48*,**
14 доба	29,35 ± 0,59*	1,73 ± 0,02*	547,9 ± 25,93*,***
21 доба	25,62 ± 0,6*,****	1,94 ± 0,02*,****	400,63 ± 21,36*,****
28 доба	22,73 ± 0,52*,****	2,19 ± 0,21*,****	261,83 ± 16,03*,****
Контроль	18,36 ± 1,06	2,65 ± 0,08	96,29 ± 9,62

* – P<0,001 (порівняння з контролем); ** – P<0,001 (порівняння з періодом до ПХТ); *** – P<0,001 (порівняння з періодом після ПХТ); **** – P<0,001 (порівняння з 14 добою); ***** – P<0,001 (порівняння з 21 добою).

%, причому в більшій ступені в пацієнтів з тяжким ступенем анемії. Трансферин є негативним білком гострої фази запалення, вміст якого знижується при дії прозапальних цитокінів, що є компенсаторним захисним механізмом – обмеження доступного заліза для потреб пухлинних клітин та мікроорганізмів. Тому тяжкість анемії, віддзеркалюючи ступінь враження злоякісним процесом КМ, корелює з активністю цитокінів та вмістом трансферину. Після ПХТ рівень трансферину зменшився на 36,98 %. Одна з можливих причин – гальмуючий вплив ХТ на синтетичні процеси в організмі. Далі рівень трансферину поступово зростає, однак навіть на 28 добу дефіцит складає 17,36% в порівнянні з контролем. Зниження вмісту трансферину можна пояснити також і дефіцитом ЕПО, який в нормі стимулює синтез цього білка для покращення транспорту заліза в КМ та максимального зв'язування небезпечного вільного заліза.

Вміст феритину у хворих з ГМЛ, зафіксований до ПХТ, перевищував показники групи контролю в 4,14 рази. Феритин є гострофазовим білком запалення, тому підвищення його у хворих із ГМЛ пояснюється активацією імунної системи. Однак, зростання вмісту феритину прогресує після ПХТ (рівень феритину перевищує контрольний показник в 7,12 рази). Це може бути пов'язано із перевантаженням організму залізом на фоні гемотрансфузій. В подальшому починається його зниження, та навіть на 28 добу вміст феритину залишається в 2,72 рази вище контрольного показника. Надмірний синтез феритину може

бути пов'язаний і з дефіцитом ЕПО, оскільки в функції ЕП входить зменшення синтезу феритину для зниження депонування заліза і прискорення його залучення до синтезу Нв.

Рівень ЕПО у групі контролю складає 21,05 ± 1,19 мО/мл. Вміст ЕПО у хворих на ГМЛ до ПХТ перевищував показник групи контролю в 8,38 рази. При динамічному спостереженні рівень ЕПО зростає після проведення ПХТ на 8,22% в порівнянні з вихідним та далі поступово знижувався.

При порівнянні вмісту ЕПО у обстежуваних хворих з вмістом ЕПО у людей з постгеморагічною анемією було виявлено дефіцит ЕПО, який існував до ПХТ, прогресував після ХТ та надалі дещо зменшувався [9]. Дефіцит ЕПО до ПХТ можна пояснити високою активністю прозапальних цитокінів, що гальмують вироблення ЕПО. Посилення недостатності синтезу ЕПО після ПХТ можна пояснити впливом ХТ на синтетичну функцію ЕПО-продукуючих клітин.

Всі пацієнти до проведення ПХТ мали неоднакову здатність до синтезу ЕПО. За здатністю до синтезу ЕПО всі пацієнти були поділені на 3 групи: 1) пацієнти, що синтезували адекватну для даної гіпоксії кількість ЕПО (група А); 2) пацієнти, які реагували на гіпоксію, однак недостатньо (група В); 3) пацієнти, які не реагували на гіпоксію посиленим синтезом ЕПО, вміст ЕПО не перевищував показники фізіологічної норми (група С). Після проведення ПХТ у всіх пацієнтів активність ЕПО була нижче необхідного рівня. Однак першопочатковий дефіцит ЕПО позначився на динаміці еритроцитарного паростку в мієлограмі та гемограмі, а також на порушенні обміну заліза в подальшому.

Таблиця 4

Динаміка активності еритропоєтину у хворих на ГМЛ (M ± m)

Показник	Групи	До ПХТ	Після ПХТ	14 день	21 день	28 день
Гемоглобін, г/л	A	104,67±4,45	91,92±3,46	90,25±2,63	96,33±2,34	104,58±2,52
	B	76,17±1,89*	68,76±1,43*	77,32±1,33*	81,76±0,9*	90,12±0,93*
	C	56,86±2,59**	61,29±3,15	61,4±4,71	77,71±2,51	85,71±3,1
Кольоровий показник	A	0,94±0,02	1,07±0,09	0,96±,01	0,95± 0,01	0,94± 0,01
	B	0,94±0,01	1,08±0,01	1,04±0,01*	1,01±0,02*	0,96±0,01*
	C	0,99±0,03	1,14±0,01**	1,04±0,02	1,05±0,02	1,03±0,03
Ретикулоцити,%	A	4,45±0,32	1,75±0,16	3,26± 0,2	5,48±0,25*	7,33±0,27
	B	1,9±0,17*	0,8±0,08*	1,71±0,09*	3,11±0,1*	4,23±0,11*
	C	0,74±0,28**	0,36±0,19**	0,8±0,08**	1,76±0,09**	2,5±0,15**
Еритроїдні клітини, %	A	8,85±,58	-	18,42±0,92	29,54±1,64	42,38±1,37
	B	3,99±0,58*	-	13,15±0,64*	22,14±0,67*	35,61±0,81*
	C	1,82±0,5**	-	9,21±1,88	15,64±2,21**	29,29±1,59**

* – P<0,001 (порівняння з групою А); ** – P<0,001 (порівняння з групою В).

При порівнянні активності ЕПО у наших хворих з активністю ЕПО у осіб з постгеморагічною анемією було виявлено зниження вмісту ЕПО: до ПХТ вміст ЕПО був нижчим від належних значень на 44,68 ± 4,4%, після ПХТ – 61,04 ± 2,21%, на 14 добу – 55,66 ± 2,28%, на 21 добу – 43,2 ± 2,13%, на 28 добу – 33,85 ± 1,85. Зниження вмісту ЕПО корелювало зі ступенем тяжкості анемії, КП, кількістю ретикулоцитів в гемограмі. Зокрема, в групах А, В, С вміст Нб був нижчим, ніж у групі контролю до ПХТ в 1,25; 1,72 та 2,3 рази відповідно, а після ПХТ – в 1,43; 1,91 та 2,14 рази відповідно. Було виявлено значний зворотній кореляційний зв'язок між недостатністю ЕПО та рівнем Нб як до ПХТ ($r = -0,75$, $p < 0,05$), так і після ПХТ ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

Кількість ретикулоцитів, що відображає регенераторну здатність КМ, у групах А, В і С в період до ПХТ була нижчою контрольного показника в 1,12; 2,62 та 6,7 рази відповідно, а після ПХТ – в 2,84; 6,21 та 17,75 рази відповідно. Між недостатністю синтезу ЕПО та кількістю ретикулоцитів існував зворотній кореляційний зв'язок середньої сили як до ПХТ ($r = -0,68$, $p < 0,05$), так і після ПХТ ($r = -0,6$, $p < 0,05$). Кольоровий показник мав схильність до збільшення при посиленні дефіциту ЕПО.

Отже, спостерігався взаємозв'язок між зниженням ЕПО-продукуючої здатності пацієнтів з ГМЛ та зниженням вмісту Нб та кількості ретикулоцитів. Зниження ЕПО-синтезуючої активності корелювало з показниками мієлограми, зокрема з

кількістю клітин еритроїдного паростку, яка в пацієнтів груп А, В, С в період до ПХТ була нижчою контрольного показника в 2,7; 5,7 та 12,6 рази відповідно, а на 14 добу від початку ПХТ – в 1,25; 1,75 та 2,5 рази, відповідно. Було виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між дефіцитом ЕПО та кількістю еритроїдних клітин як до ПХТ ($r = -0,6$, $p < 0,05$), так і на 14 добу від початку ПХТ ($r = -0,64$, $p < 0,05$).

Показники обміну заліза теж корелювали зі зниженням продукції ЕПО. Зокрема, в групах пацієнтів В і С вміст ЗС перевищував значення групи контролю до ПХТ на 15,41 та 33,77%, в групі А вміст ЗС був нижче контрольних значень, хоча знаходився в межах фізіологічної норми. В період після ПХТ в групах пацієнтів А, В та С вміст ЗС перевищував контрольні показники на 11,98; 49,4 та 73,91% відповідно. Знайдено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між недостатнім синтезом ЕПО та рівнем ЗС та як до ПХТ ($r = 0,51$, $p < 0,05$), так і після ПХТ ($r = 0,61$, $p < 0,05$).

Вміст трансферину в групах пацієнтів А, В, і С знижувався в порівнянні з контролем в період до ПХТ на 14,72; 28,3 та 41,5%, а в період після ПХТ – на 30,57; 36,98 та 48,68% відповідно. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом трансферину в крові та дефіцитом ЕПО як до ПХТ ($r = -0,63$, $p < 0,05$), так і після ПХТ ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Рівень феритину в групах пацієнтів А, В та С до проведення ПХТ в порівнянні з

Таблиця 5

Розподіл показників гемограм, мієлограм в залежності від ступеня еритропоетинсинтезуючої активності пацієнтів з ГМЛ (M ± m)

Показник	Групи	До ПХТ	Після ПХТ	14 день	21 день	28 день
Залізо сироватки, мкмоль/л	А	17,96 ± 1,01	20,56 ± 0,81	22,49 ± 1,01	18,8 ± 0,98	17,81 ± 0,8
	В	21,19 ± 0,48	27,43 ± 0,53*	30,64 ± 0,45*	26,7 ± 0,47*	23,09 ± 0,44*
	С	24,56 ± 0,52**	31,93 ± 1,1**	33,57 ± 0,74	30,99 ± 0,75**	29,04 ± 0,76**
Трансферин, г/л	А	2,26 ± 0,06	1,84 ± 0,07	1,87 ± 0,05	2,11 ± 0,05	2,44 ± 0,04
	В	1,9 ± 0,04*	1,67 ± 0,03	1,73 ± 0,03	1,93 ± 0,03	2,17 ± 0,02*
	С	1,55 ± 0,05**	1,36 ± 0,05	1,5 ± 0,05**	1,73 ± 0,06	1,91 ± 0,06**
Феритин, нг/мл	А	114,33 ± 9,15	452,17 ± 37,24	326,08 ± 25,2	228,25 ± 58,92	132,42 ± 12,3
	В	400,15 ± 21,22*	697,54 ± 31,08*	571,66 ± 24,2*	417,54 ± 101,5*	280,68 ± 16,63*
	С	875,14 ± 106,55**	1016,43 ± 103,95	789 ± 100,43	597,14 ± 206,16**	373,29 ± 4,71**

* - $P < 0,001$ (порівняння з групою А); ** - $P < 0,001$ (порівняння з групою В).

Таблиця 6

Розподіл показників обміну заліза в залежності від ступеня еритропоетинсинтезуючої здатності пацієнтів з ГМЛ (M ± m)

Пацієнти	До ПХТ	Після ПХТ	14 доба	21 доба	28 доба
Всі пацієнти, мО/мл,	176,47 ± 0,28	190,98 ± 17,98	147,29 ± 13,99	132,28 ± 9,76	77,67 ± 6,21*
Група А, мО/мл	143,35 ± 8,36	98,82 ± 31,45	84,74 ± 17,62	63,95 ± 6,76	49,63 ± 5,71
Група В, мО/мл	198,09 ± 23,62	221,58 ± 21,99**	171,41 ± 17,09**	152,78 ± 10,99**	82,84 ± 7,18**
Група С мО/мл	20,63 ± 5,88***	161,08 ± 42,42	131,24 ± 51,89	102,42 ± 18,66	96,46 ± 31,06

* - $P < 0,001$ (порівняння з 21 добою); ** - $P < 0,001$ (порівняння з групою А); *** - $P < 0,001$ (порівняння з групою В).

контрольним показником підвищувався в 1,19; 4,16 та 9,09 рази відповідно, а після ПХТ – в 4,7; 7,24 та 10,56 рази, відповідно. Знайдено сильний прямий зв'язок між дефіцитом ЕПО та вмістом феритину до ПХТ ($r=0,72$, $p<0,05$), після ПХТ зв'язок був прямим середньої сили ($r=0,63$, $p<0,05$).

Отже, спостерігалось поглиблення порушень обміну заліза: підвищення вмісту сироваткового заліза, феритину, зниженням вмісту трансферину на тлі прогресування дефіциту ЕПО.

Таким чином, показники периферичної крові, еритроїдного паросту та вмісту сироваткового заліза, трансферину і феритину корелювали з динамікою дефіциту ЕПО.

ВИСНОВКИ

1. У 80% пацієнтів з анемічним синдромом на тлі ГМЛ до проведення ПХТ виникало зниження активності ЕПО. Після проведення ПХТ активність ЕПО була знижена в усіх пацієнтів основної групи.

2. Існував взаємозв'язок між зниженням еритропоетинсинтезуючої функції нирок та зниженням рівня гемоглобіну, кількості ретикулоцитів в гемограмі та зниженням кількості еритроїдних клітин в мієлограмі.

3. Порушення обміну заліза були пов'язані з недостатнім синтезом ЕПО, зокрема поглиблення дефіциту ЕПО корелювало із зниженням продукції трансферину та підвищенням вмісту феритину та сироваткового заліза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Weiss G. Goodnough L.T Anemia in chronic disease. *New Engl. J. Med.* 2005; 352: 1011–1023.
2. Means R. T. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32–37.
3. Fisher J.W. Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update. *Experimental Biology and Medicine* 2003; 228: 1–14.
4. Гусева С.А. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / Под ред. Гусевой С.А. и Бебешко В.Г. – Киев 2005; 422: 383–422.
5. Зак К.П. Эритропоэтины в онкологии. *Онкология* 2001; 107–109.
6. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин. 2002; 400: 304–385.
7. Жибурт Е.Б., Серебрянная Н.Б. Эритропоэтин в клинической практике. *Онкология* 2003; 23–28.
8. Гайдюкова С.М., Видиборець С.В., Сівак Л.А. Анемії. К: Три крапки 2005; 308: 273–307.
9. Румянцева Ю.В., Сметанина Н.С., Румянцев А.Г. Патогенез и лечение анемии при злокачественных новообразованиях. *Онкология* 2003; 52–62.
10. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином. *Современная онкология* 2002; 4–9.

11. Іванов Д., Кушніренко С., Іванова Т. Еритропоетин-дефіцитна анемія та її медикаментозна корекція. *Ліки України* 2003; 11–13.

12. Ярочкин В.С., Панов В.П., Максимов П.И. Острая кровопотеря/ Под ред. Ярочкина В.С. – М: Медицинское информационное агентство 2004; 185: 180 – 185.

13. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека / Под ред. Шмидта Р. – М: Мир 2000: 620с.

14. Jean L. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499 – 1507.

15. Lawrence T. G., Richard G. B. Anemia, Transfusion, and Mortality. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1272–1274.

16. Lawrence T. G. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823–833.

17. Jerome E. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *J. of the Nat. Cancer Inst.* 1999; 91: 1616–1634.

18. Buck I. Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 down-regulation and GATA-2 upregulation. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 76: 1229–1239.

19. Buck I. The inhibitory effect of the proinflammatory cytokine TNFalpha on erythroid differentiation involves erythroid transcription factor modulation. *Intern.l journal of oncology* 2009; 34: 853–860.

20. Theurl I, Mattle V., Seifert M. et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 2006; 107: 4142–4148.

21. Nemeth E., Rivera S., Keller C. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Clin. Invest.* 2004; 113: 1271–1276.

22. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. Linking anemia to inflammation and cancer: The crucial role of TNF. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 76: 1229 – 1239.

23. Means R.T. Hepcidin and anaemia. *Blood* 2004; 42: 19–25.

24. Cooper A.C., Mikhail A., Mark W. L et al. Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in Patients Exhibiting a Poor Response to Erythropoietin. *Am. Soc. of Nephrol.* 2003; 1776–1784.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Березюк О.М.

Резюме. При обследовании больных с анемическим синдромом на фоне острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) и использования полихимиотерапии (ПХТ) было установлено весомую роль в развитии анемии недостаточной продукции эритропоэтина (ЭПО). Недостаточная продукция ЭПО возникала у 80% больных с ОМЛ до проведения ПХТ и у всех пациентов после ПХТ. Снижение продукции ЭПО сопровождалось снижением регенераторной способности костного мозга, сужением эритроидного ростка костного мозга, увели-

чением количества эритроидных клеток с явлениями дизэритропоэза, прогрессированием анемии и нарушением обмена железа.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, анемический синдром, эритропоэтин, метаболизм железа.

INVESTIGATION OF ERYTHROPOIETIN PRODUCTION IN PATIENT WITH ANEMIC SYNDROM ON THE BACKGROUND OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Berezuk O. M.

During investigation of patients with anemic syndrome on the background of acute myeloid leukemia (AML) and using polychemotherapy (PCT) it was reveal that insufficient production of erythropoietin (EPO) play very important role in development of anemia. Insufficient production

of erythropoietin appear in 80% of patient with AML before PCT and in everybody patient after PCT. The contraction of EPO production is accompanied decreasing regenerative ability of bone marrow, contraction of erythroid branch of bone marrow, increasing number erythroid cells with events of diserythropoiesis, progression of anemia and disorder of iron metabolism.

Key words: acute myeloid leukemia, anemic syndrome, erythropoietin, iron metabolism.

Адреса для листування:

Березюк О.М.

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова,

21018, Україна, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

Тел. (0432) 57-18 -41

Надійшла 23.04.2010

УДК: 616.155:616.1/4

Сергієнко О.В., Видиборець С.В.

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.
Шупика**Ключові слова:** залізодефіцитні
стани, діагностика, донори крові.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ У ДОНОРІВ КРОВІ

Резюме. В статті наведені сучасні методи лабораторної діагностики залізодефіцитних станів (ЗДС) у донорів крові. Коротко викладені уявлення про метаболізм заліза в організмі та патогенетичні механізми формування клінічних та лабораторних симптомів. Пояснюється діагностичне значення лабораторних методів, що застосовуються для діагностики ЗДС. Зроблено висновок про комплексний підхід в їх лабораторній діагностиці.

ВСТУП

Залізодефіцитні стани (ЗДС) через велику поширеність залишаються актуальною проблемою для системи охорони здоров'я у всьому світі [1, 2, 5, 6, 12, 13]. В Україні поширеність ЗДС впродовж останніх років не має тенденції до зниження, а у деяких областях навіть реєструється їх зростання. Дефіцит заліза (ДЗ) в організмі людини є дуже поширеним явищем, на який страждає 1/5 частина людства (ВООЗ, 2004) [13]. Залежно від ступеню глибини ДЗ, виділяють доклінічні і такі що проявляються клінічно ЗДС. Глибоким проявом ЗДС може бути розвиток залізодефіцитної анемії (ЗДА) [7, 8, 10]. У структурі усіх анемії питома вага ЗДА становить до 80% [1, 6, 12]. Клінічні прояви ЗДС настільки різноманітні, що, не зважаючи на тривалу історію вивчення, на сьогодні залишається актуальною проблема їх діагностики [3 – 5, 9]. Практика показує, що лікарі практичної охорони здоров'я поверхнево знайомі з основними методами лабораторної діагностики ЗДС, невміло їх використовують, а одержані результати неадекватно інтерпретують. Таке незнання супроводжується призначенням додаткових досліджень, що часто мають дорожчу вартість, втратою дорогоцінного часу на діагностичний пошук, що віддаляє у часі призначення своєчасних профілактичних заходів чи патогенетично обґрунтованого лікування. За винятком показника феритину сироватки крові (ФнС), запропоновані і доступні для практики в Україні лабораторні тести для діагностики ЗДС наразі вважають недостатньо високочутливими та специфічними і відрізняються від рекомендацій ВООЗ (2004) [13]. Поширеність ЗДС негативно відбивається на донороспроможності населення.

МЕТА РОБОТИ

Узагальнити і систематизувати сучасні дані щодо основних методів лабораторної діагностики ЗДС, зокрема, ЗДА у донорів крові та продемонструвати їх практичне значення.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Для проведення будь-якого діагностичного пошуку необхідно чітко уявляти причини, патогенетичні механізми розвитку і клінічні прояви (як класичні, так і нетипові) того або іншого захворювання. Усе це у повній мірі стосується ДЗ. Коротко нагадаємо основні моменти метаболізму заліза у організмі. У дорослої людини міститься 4–6 г заліза (50 мг/кг маси у чоловіків і 35 мг/кг у жінок). У доношених новонароджених вміст заліза становить 70–75 мг/кг маси тіла [1, 3]. Надходження екзогенного заліза в організм здійснюється за допомогою його засвоєння з харчових продуктів. Фізіологічна потреба у залізі складається з компенсації його втрат з калом, сечею, потовиділенням, а також витрат на синтез гемоглобіну (Hb), міоглобіну, забезпечення діяльності ензимів, утворення запасів у вигляді депо. Усе залізо, що міститься в організмі, умовно можна розділити на функціональне (залізо, що входить до складу еритрокаріоцитів кісткового мозку (КМ) і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну), транспортне (зв'язане з трансферином (Тф)), депоноване (зв'язане з феритином (Фн) і гемосидерином (Гн)) і залізо, що утворює лабільний пул [1, 6, 12]. Добова потреба дорослої людини у залізі становить 1,0–1,5 мг [2, 8]. Слід зауважити, що з їжі всмоктується близько 10% заліза [1, 3]. Якщо запаси заліза в організмі людини достатні, залізо втрачається зі злущеним епітелієм слизової оболонки кишечника, а коли наявний ДЗ, то більша його частина, не затримуючись у слизовій, надходить у кровотік, де з'єднується з білком-переносником Тф [2, 4, 7]. У слизовій оболонці кишечника наявна транспортна система, що регулює всмоктування заліза залежно від потреби організму. Ця система переважно локалізується у дванадцятипалій кишці і верхньому відділі голодної кишки, але за глибокого дефіциту всмоктування заліза відбувається впродовж усієї довжини кишечника. При ДЗ всмоктування відбувається по всій довжині кишечника. У клітинах слизової

оболонки кишечника наявні механізми швидкого і повільного обміну пулів заліза. Механізми проникнення зв'язаного заліза в клітини, його перенесення до апоферитину і вивільнення з клітини у транспортну систему крові встановлені не до кінця. При ДЗ збільшується вміст Тф і трансферинових рецепторів (ТфР) на поверхні ентероцитів, що супроводжується підвищенням абсорбції і транспортної здатності у клітинах слизової оболонки кишечника. Якщо досягнуто балансу заліза, то частина його зберігається у клітинах у формі внутрішньоклітинного Фн. Апоферитин є зберігаючим білком для заліза. Ця ланка у ланцюгу метаболізму заліза є пулом заліза повільного обміну в ентероцитах. Якщо у ньому немає необхідності, то через декілька днів внутрішньоклітинний Фн елімінується під час фізіологічного злущення епітеліальних клітин. Після того як залізо надійшло з просвіту кишечника у циркулюючу кров, воно з'єднується з Тф плазми крові.

Тф – транспортний білок з мол. масою близько 88000 Д, належить до групи β-глобулінів. Синтез Тф відбувається в основному у печінці та у невеликих кількостях у лімфоїдній тканині, молочній залозі, яєчках та яєчниках. Кожна молекула Тф може зв'язати 2 атоми тривалентного заліза. Тф є основним транспортним білком β-глобулінової фракції і може бути представленим в плазмі крові чотирма типами, які суттєво відрізняються за здатністю зв'язуватися із рецепторами: апотрансферин – Тф, який звільнився від заліза; власне Тф – містить 2 атоми заліза; С-термінальний Тф та N-термінальний Тф, які можуть зв'язувати по 1 атому заліза. За звичай, Тф лише на 1/3 насичений залізом, він здійснює перенос заліза від донорського сайту до сайтів, які мають метаболічну потребу в залізі. Іншою важливою властивістю Тф є здатність до хелатування заліза, що захищає клітини від токсичної дії активних форм кисню (перекисних, супероксидних і гідроксильних радикалів), а при інфекційних процесах не дає мікроорганізмам можливості використовувати залізо для їх потреб. Синтез Тф здійснюється в гепатоцитах відповідно до потреб організму в залізі: при його недостатності підвищується транскрипція трансферинової матричної РНК, і, навпаки, при його нормальній концентрації синтез Тф зменшується. Переважну кількість заліза Тф отримує від Нв в процесі його катаболізму у макрофагах. Тф є поставщиком заліза для всіх соматичних клітин, але залізо у ньому знаходиться у доволі стійкому сполученні, що не обхідний специфічний механізм його вивільнення [8, 9, 12].

Тф доставляє залізо до органів і тканин за допомогою ТфР. ТфР є інтегральним мембранним біл-

ком, який здійснює медіаторну передачу заліза із Тф, який знаходиться в плазмі крові, всередину клітини. Процес відбувається шляхом зв'язування Тф і ТфР з наступним включенням комплексу Тф-ТфР до ендоплазматичної везикули шляхом рецепторопосередкованого ендцитозу. Після експонування ендосом в кислому середовищі (рН менше 6,0), залізо вивільнюється із Тф і проникає в здатний до хелації внутрішньоклітинний пул. Там воно може або інкорпоруватися до білків, які виступають як депо заліза, або може бути використано для подальшого клітинного метаболізму. Експресія ТфР відбувається на всіх видах клітин, за винятком високо диференційованих, і залежить від внутрішньоклітинної концентрації заліза. Швидкість і інтенсивність експресії ТфР регулюється через рівень матричної РНК ТфР шляхом взаємодії залізо регулювального протеїну (IRP) і відповідальних за залізо елементів (IRE) за принципом зворотного зв'язку. При низькому вмісті внутрішньоклітинного заліза відбувається зв'язування IRP із IRE, що спричинює підвищення експресії ТфР, завдячуючи чому залізо активно інтегрується до клітини. Навпаки, якщо заліза в клітині достатньо, зв'язування IRP із IRE не відбувається, що супроводжується зниженням експресії ТфР. Тим самим призупиняється процес зв'язування Тф із ТфР, внаслідок чого залізо не потрапляє всередину клітини [3, 6, 8, 9].

Окрім концентрації заліза в клітині, рівень експресії ТфР залежить від інтенсивності проліферації клітин. Найбільшу кількість ТфР виявляють в клітинах, що активно ростуть і швидко діляться, тобто мають підвищену потребу в залізі. Це стосується як нормальних так і злоякісних клітин. Подібно іншим мембранним білкам, ТфР виявляють в сироватці крові як усічений фрагмент трансмембранного розчинного рецептора (рТфР). Визначення рТфР входить до числа показників, що рекомендовані для верифікації ДЗ Групою по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) [13]. Його підвищення понад 7 мг/л є критерієм, поряд з іншими, що свідчить про ДЗ і є інформативним навіть на ранніх стадіях. Нормальними значеннями рТфР рекомендують вважати 2,4±0,67 мг/л.

В нормі Тф насичений залізом не повністю, а приблизно на 30%. Насичення Тф представляє собою співвідношення концентрації заліза сироватки до концентрації Тф сироватки (коефіцієнт корекції 1,41) і визначається за формулою:

$$КНТЗ(\%) = \frac{ЗС(\text{мг/дл})}{Т(\text{мг/дл}) \times 1,41} \times 100$$

де КНТЗ – коефіцієнт насичення Тф залізом;
ЗС – вміст заліза у сироватці крові;
Т – вміст Тф у сироватці крові.

Тф переносить залізо до еритроцитів КМ і у тканинні депо, здійснює його зворотній транспорт з макрофагів і тканинних депо у місця синтезу залізозмісних сполук [12, 13]. Комплекс залізо-Тф зв'язується зі специфічними для Тф рецепторами на клітинах органів-мішеней. Ділянка молекули, що зв'язує метал, не є специфічною для заліза. Тф може зв'язувати також кобальт, магній, мідь, цинк і хром, проте спорідненість до цих металів нижча, ніж до заліза. Роль Тф полягає також у зв'язуванні заліза, що надійшло у надлишку, оскільки поза зв'язком з білком воно токсичне для організму. Багато клітин організму потребують Тф для росту. В імунній системі присутність Тф є обов'язковою умовою для мітогенної проліферації Т-лімфоцитів. Тф відносять до білків гострої фази, що відображають імунологічну реактивність організму. Час напіврозпаду комплексу залізо-Тф становить від 70 до 140 хв.

Кількісне визначення Тф у сироватці крові можна проводити методами радіальної імунодифузії, лазерної нефелометрії з визначенням розсіювання при малих кутах відхилення; нефелометрії з використанням фотометрів. Приблизну концентрацію Тф можливо визначити за допомогою показника загальної залізозв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС) [1, 5, 9].

У клінічній лабораторній діагностиці простіше визначити ЗЗЗС, тому даний тест часто підміняє визначення Тф. Співвідношення між Тф і ЗЗЗС представлено в табл 1.

Найвні і аргументовані докази проти використання у практиці методу визначення ЗЗЗС для дослідження Тф, оскільки він зв'язується з преальбуміном, альбуміном, α_1 - і α_2 - і γ -глобулінами сироватки крові. Тому зв'язуюча здатність, що вимірюється на 15–20% більша, ніж справжня зв'язуюча здатність Тф. Визначення ЗЗЗС вимагає значно більше крові, ніж при імунологічному визначенні Тф. Це може мати істотне значення у педіатричній практиці, тяжких хворих на гемодіалізі.

Депонування заліза здійснюється білками Фн і гемосидерином (Гн) [1, 9, 12]. Фн виявляють майже у всіх тканинах, особливо висока тканинна концентрація і синтетична активність у печінці, селезінці і КМ. Фн має мол. масу 440000 Д. Білок у вільному

від заліза вигляді називається апоферитином. Фн складається з білкової оболонки, яка оточує ядро тривалентного заліза у вигляді комплексів оксиду і фосфату заліза. Кожна молекула апоферитину може абсорбувати до 5000 атомів заліза, проте більшість молекул Фн містять від 1000 до 3000 атомів заліза. Функція Фн зводиться в основному до створення запасу заліза і швидкої мобілізації останнього залежно від потреби. Рівень Фн сироватки на сьогодні вважають загальноновизнаним маркером забезпеченості залізом: він прямо пропорційний накопиченню заліза в макрофагах і гепатоцитах, за умови відсутності інфекції і запальних процесів. Зменшення вмісту Фн менше 12 мкг/л має високу специфічність для ЗДС. Однак чутливість методу різко знижується при значеннях Фн понад 300 мкг/л, оскільки даний білок належить до білків гострої фази і може відображати ступінь активності системи мононуклеарних фагоцитів. Фн є водорозчинним білком, який служить основним депо заліза. Будь яка кількість заліза, що не підлягає негайній утилізації, може депонуватися в молекулах Фн або його агрегованій формі – Гн, у вигляді фосфат гідроокису заліза. Фн має непересічне значення для підтримання заліза у розчинній нетоксичній і біологічно доцільній формі, виконуючи відповідальну роль буфера по відношенню до змін потреб тканин у залізі. При запаленні (цитолізі клітин печінки, неоплазіях, нирковій недостатності тощо) високі значення Фн можуть маскувати явний ДЗ, тому при підозрі на ДЗ рекомендують повторне дослідження показника Фн після припинення запального процесу [1, 5, 8].

При визначенні Фн у сироватці крові радіоімунологічним або імуноферментним методами в однієї людини можуть бути одержані результати, що відрізняються. Це пояснюється фізико-хімічними і імунологічними відмінностями ізоферитинів і типу антигенів чи антитіл, що використовують як реагенти. Вважають, що до тих пір, поки не буде знайдено міжнародний стандарт Фн, результати визначення повинні супроводжуватися повідомленнями про виробника набору і нормальних значеннях, що отримані при застосуванні даного набору. Визначення нормальних значень для Фн

Таблиця 1

Співвідношення між рівнем ТФ і ЗЗЗС*

Співвідношення	Нормальні значення
формули не читаємы	Тф 23–45 мкмоль/л ЗЗЗС 46–90 мкмоль/л
	Тф 200–400 мг/дл ЗЗЗС 260–500 мкг/л
	Тф 200–400 мг/дл ЗЗЗС 260–500 мкг/л

*- Дані співвідношення виведені на підставі наступних даних: 1 молекула Тф зв'язує два атоми заліза; атомна маса заліза 56 Д; мол. маса Тф 88000 Д.

було завжди проблемою, оскільки параметри напряму залежать від статі і віку. Тому, вважають, що визначення заліза, Тф і Фн слід проводити в одній порції сироватки. У здорових людей концентрація Фн у сироватці крові прямо корелює з кількістю депонованого заліза в організмі. Порівняльні дослідження показали, що при ДЗ, який не супроводжується соматичними захворюваннями, як і при первинному або вторинному перевантаженні залізом, показники Фн у сироватці

ватці крові дають достатньо повне уявлення про кількість заліза в організмі. Виходячи з цього в клінічній діагностиці показник рівня Фн рекомендують використовувати як параметр, що дозволяє оцінювати пул депонованого заліза [12, 13].

Гн – білок похідний від Фн з більш високою концентрацією заліза. В організмі він присутній в основному при надлишковому відкладенні заліза. Імунологічними дослідженнями підтверджено, що Гн ідентичний Фн, але має більш високий вміст заліза. Він виявляється у макрофагах КМ, селезінки, клітинах Купфера печінки. Гн містить тривалентне залізо у формі гідроксилу (29–35% по масі). Гн легко розрізняється мікроскопічно, а також ідентифікується за допомогою гістохімічної реакції з жовтою кров'яною сіллю і соляною кислотою [11].

За допомогою лабораторних методів дослідження можливо кількісно оцінити: вміст заліза у сироватці (визначення заліза сироватки); здатність сироватки транспортувати залізо (визначення трансферину у сироватці і відсоток насичення трансферину залізом, визначення ЗЗС; депонування і мобілізацію заліза з депо (визначення Фн сироватки); стан еритропоезу (підрахунок еритроцитів у периферичній крові; визначення концентрації Нб; вміст Нб в одному еритроциті (МНС), середнього об'єму еритроцитів (МСV); дослідження пунктату КМ, цитохімічне визначення заліза в еритроцитах і еритроцитах) [9, 11 – 13].

При дослідженні заліза сироватки крові слід враховувати, що рівень його залежить від впливу індивідуальних циркадних ритмів. Найбільш високий рівень заліза відмічають вранці, до ночі він поступово знижується. Зниження або збільшення концентрації заліза у сироватці крові здорової людини протягом доби може сягати 30%, залишаючись у межах нормальних значень. Тому при контролі рівня заліза проби крові необхідно брати в один і той же час доби. Кров потрібно брати до вживання препаратів заліза або через 4–5 днів після їх відміни. При проведенні дослідження необхідно виключити потрапляння заліза із зовні у реакційну суміш. У якості проби для дослідження беруть сироватку крові або гепаринізовану плазму. Концентрація заліза у пробі знижується при використанні у якості антикоагулянту цитрату або оксалату натрію, а ЕДТА-плазма взагалі не придатна для дослідження. Проба для дослідження параметрів заліза не повинна мати слідів гемолізу. При зберіганні плазми в холодильнику при температурі 4°C концентрація заліза у пробі практично не змінюється протягом декількох тижнів.

У клініко-діагностичних лабораторіях основним методом визначення заліза є колориметричний. Референтним методом для вимірюван-

ня вмісту заліза в біологічних об'єктах є атомно-абсорбційна спектроскопія [9, 12].

Основними причинами ДЗ є недостатній вміст його у їжі і втрати з кровотечами або нерегламентованими доніціями крові [5, 6, 8, 13]. Виділяють три стадії формування ДС: 1) прелатентну, яка характеризується нормальними показниками вмісту Нб, кількості еритроцитів, гематокриту, концентрації заліза у сироватці і депо, підвищеною резорбцією у тонкому кишечнику, наявністю сидеробластів у КМ; 2) латентну, яка характеризується нормальними показниками периферичної червоної крові, зменшенням вмісту заліза у сироватці та депо, збільшенням кількості зв'язаного заліза, підвищеною його абсорбцією у кишечнику, зникненням з КМ сидеробластів; 3) стадію гіпохромної анемії, яка характеризується зниженням показників периферичної червоної крові, зменшенням вмісту заліза у сироватці та депо, збільшенням вмісту зв'язаного заліза і його резорбції в тонкому кишечнику, відсутністю у КМ сидеробластів [1, 5, 7].

Патогенетичним фактором ДЗ є його від'ємний баланс, обумовлений невідповідністю між споживанням з їжею, резорбцією, засвоєнням або підвищеними втратами [2, 6, 8, 12]. ДЗ може виникати вторинно, при порушеннях метаболізму мікроелементів – міді, цинку, марганцю, молібдену, ванадію та ін. [1, 5]. Латентний ДЗ характеризується зменшенням його тканинних запасів і транспортного фонду, але без зниження рівня Нб [1, 2, 4]. ЗДА характеризується окрім перерахованого, ще і зменшенням вмісту Нб [3, 7, 8]. Діагноз анемії встановлюють на підставі зниження рівня Нб, нижня межа норми якого залежить від віку. В різні періоди життя показники значень рівня Нб значно відрізняються і залежать від статі.

На відміну від більшості інших анемії, ЗДА, як правило, не супроводжується значним зменшенням кількості еритроцитів у одиниці об'єму крові [5 – 8, 12]. Відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету по стандартизації у гематології (ICST, 1989) нижньою межею норми Нб для жінок слід вважати 120 г/л, а для чоловіків – 130 г/л. Проте, слід звернути увагу на той факт, що норми рівня Нб розроблені відповідно його визначення у венозній крові. В нашій країні у повсякденній практиці рівень Нб визначають у капілярній крові, де він на 10–20% вищий, ніж у венозній.

Терміни розвитку ЗДС визначаються величиною запасів заліза [1, 9, 13]. Зокрема, клінічні прояви ЗДА обумовлені наявністю як анемічного, так і сидеропенічного синдромів. Анемічний синдром проявляється неспецифічними симптомами: загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, сонливістю, зниженням працездатності, головним

бодем, запамороченням, тимчасовими втратами свідомості, серцебиттям, артеріальною гіпотонією, задишкою під час руху і фізичних навантажень, блідістю шкіри і т.д. Сидеропенічний синдром обумовлений ДЗ у тканинах і його проявом може бути зміна як шкірних покривів (їх сухість) так і додатків шкіри – ламкість та посмугованість нігтів, випадіння волосся, неможливість відростити довге волосся внаслідок їх ламкості, ангулярний стоматит, відчуття поколювання і пекучості язика, спотворення смаку (*pica chlorotica*) у вигляді пристрасті до неїстівних речовин (крейди, попелу, глини, землі, льоду, зубної пасти і т.д.) і нюху – пристрасті до запаху гуми, бензину, паленого, фарби, ацетону і т.д. у ротовій порожнині, як і за ходом усього травного тракту, виявляють атрофічні зміни, формується глосит. Морфологічно функціональні зміни травного тракту обумовлюють зниження апетиту і анорексію, сидеропенічну дисфагію, відрижку і блювання після вживання їжі. Спостерігають зменшення кислотоутворюючої функції шлунку, активності амілази, ліпази, трипсину. Наслідком вказаних змін у травному тракті є формування синдрому мальабсорбції. Проявом сидеропенічного синдрому може бути енурез та дизуричні явища. М'язову слабкість, що спостерігається у переважній більшості хворих на ЗДА, пояснюють дефіцитом залізовмісних ензимів. Можуть мати місце міальгії. Дистрофічні зміни склер очей проявляються специфічними змінами у вигляді симптому «блакитних склер» [1 – 5, 7, 8, 12].

Для лабораторної діагностики ЗДС використовують численні методи. Перш за все це гемоглобінометрія, визначення кількості еритроцитів та їх морфологічна характеристика, еритроцитометрія, визначення гематокритного числа, колірного показника та індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів [4, 9, 11]. Слід відмітити, що лікарі практичної охорони здоров'я недооцінюють діагностичне значення вищезазначених параметрів. У поліклініках і стаціонарах все ще існує практика «короткого» дослідження крові без вивчення морфології еритроцитів і визначення кількості ретикулоцитів у хворих на анемію.

Доступним і у той же час інформативним показником, який є однією з головних ознак ЗДС, є колірний показник. Він відображає вміст Нб в еритроциті і становить собою розрахункову величину [4, 9, 12]. Проте, слід підкреслити, що гіпохромія не є специфічною ознакою характерною тільки для ЗДС. Гіпохромними можуть бути анемії обумовлені дефіцитом міді, цинку, марганцю, порушенням обміну порфіринів, свинцевою інтоксикацією, інфекційними і запальними процесами [1, 5]. Можна стверджувати, що зміни даного показника слід

враховувати у комплексі з іншими лабораторними ознаками ЗДС, зокрема, ЗДА.

Виходячи із зміни вмісту Нб, ЗДА поділяють на: I – з легким перебігом (рівень Нб 110–90 г/л); II – з середнім перебігом (рівень Нб 89–70 г/л); III – з тяжким перебігом (рівень Нб менший, ніж 69 г/л). Історично так склалося, що саме показник вмісту Нб менше 110 г/л, згідно рекомендацій ВООЗ, традиційно розглядають як анемію: саме такий рівень Нб було визначено як нижню межу норми лікарем Хелен МакКей під час першої світової війни.

Результати еритроцитометрії є істотним моментом для уточнення характеру анемії. Так для ЗДА властиве зміщення еритроцитометричної кривої Прайс – Джонса вліво, оскільки у периферичній крові багато мікроцитів [1, 3, 7]. Мікроцитами називають еритроцити з діаметром 6,9 мкм і менше. У здорових людей еритроцити, в залежності від діаметру, розподіляються таким чином: нормоцити (діаметр 7,0–8,0 мкм) – 68%, мікроцити – 15,2%, макроцити (діаметр 8,0 мкм і більше) – 16,8%. Необхідно враховувати, що у період активації компенсаторно-приспосувальних механізмів адаптації організму до гіпоксії у хворих на ЗДА збільшується кількість макроцитів, як відображення механізмів, спрямованих на її усунення. Виснаження цих механізмів призводить до переважання мікроцитозу у поєднанні з гіпохромією. З'являються мішенеподібні еритроцити, анулоцити, а при глибокому ДЗ – краплеподібні еритроцити (дакріоцити) і плантоцити. Анізоцитоз і пойкилоцитоз є лабораторними ознаками ЗДА.

Гематокритне число дає уявлення про співвідношення між об'ємами плазми і формених елементів. Цей показник використовують для оцінки ступеня анемії, а також для розрахунку величин, що відображають різні характеристики еритроцитів. Використання розрахунків з урахуванням відхилення на гематокритне число, робить більш точними визначення вмісту біохімічних параметрів у хворих на анемію та еритроцитозу [5, 7].

Показник МСН (*Mean Corpuscular Hemoglobin*) у хворих на ЗДА знижений, оскільки він відображає гіпохромію. Показник МСНС (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) відображає ступінь насичення еритроцита Нб у відсотках. Для ЗДА властиве зменшення даного показника. Середній об'єм еритроцитів МСВ (*Mean Corpuscular Volume*) також знижений при ЗДА. Обчислюють показник шляхом ділення гематокритного числа на загальну кількість еритроцитів в 1 мкл крові. Середній діаметр еритроцитів обчислюють шляхом множення кожного відсотка клітин з певним діаметром на його значення в мкм, зведеним до суми цих поділів і помноженим на 100. Для ЗДА властиве зниження

цього показника відносно норми ($7,55 \pm 0,099$ мкм). Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) розраховують як коефіцієнт варіації MCV: $RDW = SD / MCV \times 100\%$, де SD – стандартне середньоквадратичне відхилення об'єму еритроцитів від середнього значення. В нормі RDW дорівнює 11,5–14,5%, а при ЗДА збільшується [3, 6, 12].

Слід зауважити, що анізоцитоз характеризує коливання об'єму еритроцитів і виявляється прибором при автоматичному підрахунку більш точно, ніж при візуальній оцінці мазка крові. Оцінка ступеня анізоцитозу за допомогою мікроскопа може супроводжуватись цілим рядом помилок. При висушуванні еритроцитів у мазку крові їх діаметр зменшується на 10–12% у товстих мазках еритроцити менших розмірів, ніж у тонких. Позбавитися артефактів дозволяє лише автоматизований підрахунок із застосуванням кондуктометричного методу [9].

Визначення кількості ретикулоцитів у крові є істотним моментом лабораторної діагностики анемії. Для ЗДА властивий нормальний вміст ретикулоцитів – молодих еритроцити, що утворюються внаслідок втрати нормобластами ядер. За Гейгельмеєром (1938) виділяють V ступенів зрілості ретикулоцитів. У здорової людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III і IV ступеня зрілості у співвідношенні відповідно 1/3 і 2/3. посилена регенерація еритроїдного паростка кровотворення супроводжується збільшенням вмісту ретикулоцитів 0, I, II ступенів зрілості. Таке явище називають лівим зсувом ретикулоцитарного ряду. Збільшення кількості ретикулоцитів спостерігають при ЗДА на 7–10-й день при патогенетично обґрунтованому лікуванні (ретикулоцитарний криз) [3, 5, 9]. Показник кількості ретикулоцитів може бути використаний для оцінки ефективності еритропоезу. Величину ефективного еритропоезу за добу (К) визначають за формулою:

$$K = \frac{P_0 - P_4}{4} \times \frac{E \times 24}{1000}$$

де P_0 – число ретикулоцитів у крові у %;

P_4 – число ретикулоцитів після інкубації крові протягом 4 годин у пробірці при 37°C у %;

E – кількість еритроцитів у 1 мкл крові.

Нормальне значення К, визначене за цією методикою становить $0,06 - 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$ на добу. Це кількість еритроцитів, що утворюється і виходить в 1 л крові периферичного кровотоку [1, 5].

Таким чином, еритроцити периферичної крові при ЗДА характеризуються гіпохромією, мікроцитозом, пойкилоцитозом (різна форма), анізоцитозом (різна величина), наявністю патологічних форм, як правило, нормальною кількістю ретикулоцитів.

Показники метаболізму заліза при ЗДА характеризуються зменшенням вмісту заліза в сироватці (в нормі у чоловіків і жінок відповідно 13–30 і 12–25 мкмоль/л), збільшенням ЗЗЗС крові (в нормі 30–85 мкмоль/л). Різниця між показниками ЗЗЗС крові і сироваткового заліза відображає латентну залізовв'язуючу здатність сироватки (ЗЗС) (в нормі менше 47 мкмоль/л). При ЗДА цей показник підвищений. Співвідношення показника заліза сироватки і ЗЗЗС виражає насичення ТФ залізом (норма 16–50%). При ЗДА цей показник знижується. ЗДА характеризується зменшенням вмісту Фн у сироватці крові (норма 15–150 мкг/л). Оцінка запасів заліза в організмі, крім визначення показника Фн, може бути здійснена за десфераловим тестом. Суть останнього полягає у тому, що після внутрішньовенного уведення 500 мг десфералу у здорової людини з сечею виділяється від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих на ЗДА цей показник знижений. Слід пам'ятати, що показанням для призначення даного тесту може бути лише неможливість довести наявність ДС заліза в організмі іншими методами [1, 3, 12]. Визначення протопорфіринів в еритроцитах хворих на ЗДА показує їх збільшення (норма 18–89 мкмоль) [9, 12]. За даними радіологічних досліджень виявляють збільшення кліренсу заліза плазми. На сьогодні найбільш точними методами кількісного визначення заліза в біологічних рідинах і тканинах є методи: спектрального аналізу, нейтронно-активаційний, атомно-абсорбційний, рентген-флюоресцентний [1, 5, 12]. Таким чином, ЗДА характеризується порушеннями метаболізму заліза у сироватці, змінами транспортного і депонованого фондів заліза в організмі.

Вважають, що для діагностики ЗДА морфологічне дослідження КМ є малоінформативним [1, 3]. Проте значимість його істотно зростає, якщо застосувати цитохімічне дослідження із забарвленням мазків на залізо. Існують три класичні методи виявлення неорганічного заліза: 1) метод Peris з берлінською блакиттю; 2) з турбуленовим синім; 3) реакції з утворенням сульфідів заліза. В гематології, найчастіше використовують метод забарвлення з берлінською блакиттю, який базується на утворенні феріферіціаніду при взаємодії іонів тривалентного заліза з фероціанідом у кислому середовищі [11]. Реакція проявляється у вигляді утворення синього або синьо-зеленого осаду феріферіціаніду.

Визначення вмісту заліза у КМ за допомогою реакції з берлінською блакиттю дає цінну інформацію для оцінки адекватності накопичення заліза в організмі. Великі зерна або конгломерати забарвленого у синій колір заліза у нормі спостерігають у макрофагальних клітинах КМ або вони вільно лежать між клітинами. Дрібніші гранули можуть

спостерігатися у молодих червоних клітинах мазків КМ після відповідної обробки, а також у клітинах системи фагоцитуючих макрофагів. В макрофагальних елементах залізо виявляється у вигляді не щільних агрегатів і припускають, що воно не ідентичне гранулам, що спостерігаються у дозріваючих червоних клітинах. Таке залізо розглядають як форму накопичення, яка використовується на синтез Hb. Виснаження відкладень заліза спостерігають при ЗДА, а надлишкове накопичення при гемохроматозі, хронічних гемолітичних анеміях, таласемії, рефрактерних анеміях [11].

Критерії лабораторної діагностики ЗДА наведено в табл. 2.

Група по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв ЗДА рекомендує використовувати 3 показники: падіння рівня Hb нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту Фн менше 12 мкг/л; підвищення рівня рТФР понад 7 мг/л [13]. Враховуючи оснащеність наших лабораторій для верифікації діагнозу ЗДА у банальних клінічних ситуаціях достатньо виявити гіпохромну анемію, яка супроводжується морфологічними змінами еритроцитів (колірний показник <0,85 і збільшення RDB понад 15%; зниження Hb в 1 еритроциті, зменшення об'єму еритроцитів, зниження показників MCH < 25 пг, MCHC < 30 г/л, MCV < 75 фл), зменшення вмісту заліза сироватки понад 12 мкг/л, підвищення рівня ЗЗЗС понад 70

мкмоль/л і зниження концентрації Фн у сироватці крові < 12 мкг/л.

Для уникнення помилок при інтерпретації результатів досліджень, слід пам'ятати, що одержані результати досліджень можуть не відображати справжній вміст заліза у сироватці, якщо пацієнт чи донор перед дослідженням, навіть короткочасно, вживав препарати заліза. Для визначення заліза слід використовувати пластикові або скляні пробірки, промиті перед дослідженням соляною кислотою і двічі дистильованою водою, оскільки звичайне промивання не гарантує захисту від внесення незначних кількостей заліза. При центрифугуванні пробірки слід закривати пластмасовими корками, оскільки в до них може потрапити залізний пил з центрифуги. Кров для досліджень слід брати натще вранці, оскільки існують добові біоритми коливання концентрації заліза у сироватці. Показники заліза сироватки можуть змінюватися залежно від фаз менструального циклу. Врахування зазначених вище фактів дозволить уникнути неточностей у дослідженнях та помилок при діагностиці ЗДС, зокрема, ЗДА.

ВИСНОВКИ

ЗДС характеризується специфічними механізмами формування клінічних і лабораторних проявів.

Існує комплекс лабораторних методів, застосування яких істотно підвищує верифікацію діагнозу

Таблиця 2

Критерії лабораторної діагностики ЗДА

	Лабораторний показник	Норма	Зміни при ЗДА
1	Морфологічні зміни еритроцитів	нормоцити – 68% мікроцити – 15,2% макроцити – 16,8%	мікроцитоз поєднаний з анізоцитозом, пойкилоцитозом, наявні анулоцити і плантоцити
2	Колірний показник	0,86–1,05	гіпохромія, показник менше 0,86
3	Вміст Hb	жінки – не менше 120 г/л чоловіки – не менше 130 г/л	зменшений
4	MCH	27–31 пг	менше 27 пг
5	MCHC	33–37%	менше 33%
6	MCV	80–100 фл	знижений
7	RDW	11,5 – 14,5%	збільшений
8	Середній діаметр еритроцитів	7,55±0,099 мкм	зменшений
9	Кількість ретикулоцитів	2 – 10:1000	не змінена
10	Коефіцієнт ефективного еритропоезу	0,06 – 0,08·10 ¹² л/доба	не змінений або зменшений
11	Залізо сироватки	жінки – 12–25 мкмоль/л чоловіки – 13–30 мкмоль/л	знижене
12	ЗЗЗС	30–85 мкмоль/л	підвищена
13	Латетна ЗЗС крові	менше 47 мкмоль/л	понад 47 мкмоль/л
14	Насичення трансферину залізом	16–15%	зменшене
15	Десфераловий тест	0,8–1,2 мг	зменшення
16	Вміст протопорфіринів в еритроцитах	18–89 мкмоль/л	збільшений
17	Забарвлення на залізо	у кістковому мозку присутні сидеробласти	зникнення сидеробластів у пунктаті
18	Рівень феритину	чоловіки 15–150 мкг/л жінки 12–150 мкг/л	зменшення понад 12 мкг/л
19	Рівень розчинних трансферинових рецепторів	0,3–6,9 мг/л	збільшення понад 7 мг/л

і скорочує час діагностичних пошуків. Комплексна оцінка лабораторних і клінічних даних, їх всебічний аналіз дозволяють своєчасно встановити наявність ЗДС у донорів крові.

Актуальним є пошук нових додаткових критеріїв діагностики ЗДС у донорів крові та вивчення вторинних метаболічних порушень, що супроводжують ДЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Пясецька Н.М., Сивак Л.А. Анемії. К.: Три крапки, 2005: 364 с.
2. Байдурын С.А. Заболевания системы крови: учебное пособие. Астана: ТОО «Элем SS», 2007: 248 с.
3. Белошевский В.А., Минаков Э.В. Анемии. Воронеж: Изд-во им. Е.А. Болховитинова, 2003: 346 с.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Изд-во НЬЮДИАМЕД, 2001: 168 с.
5. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія: навч. посібник для студентів і лікарів. К.: Наук. світ, 2001: 132 с.
6. Гематология: новейший справочник. Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Изд-во Эксмо, СПб.: Изд-во Сова, 2004: 928 с.
7. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения. К.: Изд-во «Фахівець», 1999: 288 с.
8. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. К.: Логос, 2004: 432 с.
9. Исследование крови в клинической практике. Под редакцией Г.И.Козинца, В.А.Макарова. М.: Триада-Х, 1997: 480 с.
10. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемія. М.: Изд-во НЬЮДИАМЕД, 2005: 76 с.
11. Хейхоу Ф.Г.Д., Гваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983: 320 с.
12. Hematology Basic Principles and Practice. Ed. R. Hoffman... [et al.] 2 nd. Ed. Churchill Livigstone Inc.: New York, Edinburg, London, Melbourne, Tokyo. 1995: 2369 p.
13. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF. Geneve, 2004: 88 p.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДОНОРОВ КРОВИ

Сергиенко А.В., Выдыборец С.В.

Резюме. В статье представлены современные методы лабораторной диагностики железодефицитных состояний у доноров крови. Кратко изложены представления о метаболизме железа в организме и патогенетические механизмы формирования клинических и лабораторных симптомов. Объясняется диагностическое значение лабораторных методов, которые применяются для диагностики железодефицитных состояний. Сделан вывод о комплексном подходе в их лабораторной диагностике.

Ключевые слова: *железодефицитные состояния, диагностика, доноры крови.*

LABORATORY DIAGNOSTICS OF IRON DEFICIENT BLOOD DONORS

Sergienko O.V., Vydyborets S.V.

Summary. The article presents modern methods of the laboratory diagnostics of the iron deficiency status in blood donors. Some ideas of the iron metabolism in an organism and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms are briefly presented. The diagnostic value of laboratory methods for diagnosing the iron deficiency is interpreted. A conclusion is drawn about the integrated approach to the diagnostics of the iron deficiency status.

Key words: *iron deficiency status, diagnosis, blood donors.*

Адреса для листування:

Сергієнко Олександр Володимирович
Кафедра гематології та трансфузіології
НМАПО імені П.Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9
Київ-112, 04112
тел. (044)483-16-61

Надійшла 15.03.2010



ЗВЕРКОВА АЛЛА СЕМЕНІВНА

Виповнюється 80 років від дня народження та 56 років наукової діяльності доктора медичних наук, професора Алли Семенівни Зверкової.

Після закінчення з відзнакою педіатричного факультету Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця пройшла творчий шлях аспіранта, молодшого, старшого, головного наукового співробітника, керівника лабораторії цитоензимодієності Київського НДІ гематології та переливання крові (тепер — ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України»).

Все наукове життя А.С. Зверкової, її непересічний інтелект та високий професіоналізм пов'язані з вирішенням актуальних проблем гематології.

Основні наукові інтереси ювіляра спрямовані на розкриття природи та відмінних ознак злоякіснотрансформованих клітин крові, що сприяло ранньому виявленню порушень гемопоезу та покращенню діагностики захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин. Як науковця її завжди відрізняли виключні цілеспрямованість, працездатність та самодисципліна, творчий підхід і принциповість.

З перших днів Чорнобильської катастрофи А.С. Зверкова приймала безпосередню участь у дослідженнях впливу іонізуючого випромінювання на стан здоров'я населення зони відчуження та ліквідаторів аварії, що дало змогу встановити клінічні прояви променевої хвороби та сформувані групи ризику.

А.С. Зверкова є автором більш ніж 100 наукових праць. Багато уваги ювіляр приділяла підготовці наукових кадрів: під її керівництвом захищено 5 кандидатських дисертацій. Її учні успішно працюють як в Україні так і за кордоном.

Наукові досягнення А.С. Зверкової відзначені державними нагородами: Орденом дружби народів (СРСР, 1987 р.), медалями «За трудові відзнаки» (СРСР, 1976 р.), Почесною грамотою Верховної Ради України, Почесними грамотами МОЗ України, почесною грамотою Кабінету Міністрів України (2006 р.), профспілки медпрацівників України. державними нагородами: Орден Дружби народів (1986 р.), медалями за трудову відзнаку (1976), Ветеран праці (1983 р.), та відзнакою Відмінник охорони здоров'я.

Наукова та трудова діяльність А.С. Зверкової була відзначена стипендією Адміністрації президента України (1997-2000 рр.).

Редакційна колегія журналу «Український журнал гематології та трансфузіології», колектив Інституту щиро вітає А.С. Зверкову з ювілеєм, і бажає міцного здоров'я та благополуччя.