

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

5(11)' 2011

Головний редактор: С.А. ГУСЄВА

Редакційна колегія:

К. М. Абдулкадіров (*Росія*), Д. А. Бази́ка, В. Г. Бебешко, С. С. Бессмельцев (*Росія*), К. М. Бруслова,
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

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 № 5 від 14.06.2011 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

Спонсор:

EUROMEDEX

Представництво Євромедекс Франс,
Україна, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,
e-mail: euxmed@i.com.ua

Тел/факс 044-486-08-29,

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 будь-якому відділенні поштового зв'язку.

Передплатний індекс журналу — 23871.

Підп. до друку 20.06.2011, Формат 60 x 84 1/8. Папір офс. Гарнітура «Таймс».

Друк офс. Ум. друк. арк. 4,7 Обл.-вид. арк. 5,4. Тираж 500 прим. Зам. 243

Видавництво «Логос»,

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

Свідоцтво ДК № 201 від 27.09.2000 р.

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Редакція журналу, 2011

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Семенюк О.О., Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.І., Цимбалюк І.П.*
ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ У РАННІ ТЕРМІНИ ДОВГОТРИВАЛОЇ РЕМІСІЇ 5
- Виговська Я.І., Масляк З.В., Пеленьо Н.В., Шалай О.О., Виговська О.Я., Євстахевич Ю.Л., Логінський В.Є.*
ІНТЕРФЕРОН А В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВОЛОСІСТОКЛІТИННУ ЛЕЙКЕМІЮ 10
- Зотова О.В., Лук'янова А.С., Вальчук М.О., Кароль Ю.С., Горон Н.Ю., Басова О.О., Мішаріна Ж.А., Пеньковська-Греля Б., Логінський В.Є.*
ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ АБЕРАЦІЙ ПРИ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЯХ У ДОРОСЛИХ 15

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

- Перехрестенко П.М.*
СУМІСНІСТЬ ТРАНСФУЗІЙНО ЗНАЧИМИХ ЕРИТРОЦИТАРНИХ АНТИГЕНІВ ДОНОРА І РЕЦИПІЄНТА — СТРАТЕГІЧНИЙ НАПРЯМОК ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ГЕМОТРАНСФУЗІЙ 22

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

- Пісоцька Л.А., Никоненко В.О., Опрятна Т.О., Кулькіна О.А., Григоренко В.С.*
ВИПАДОК РІДКОЇ ФОРМИ Т-КЛІТИННОГО ЛІМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗУ 25

ЛЕКЦІЯ

- Гусєва С.А., Гончаров Я.П.*
ДЕФИЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ЛЕКЦІЯ, ЧАСТИНА 2) 29

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Семенюк А.А., Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.И., Цымбалюк И.П.*
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С
ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РАННИХ СРОКАХ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ 5
- Выговская Я.И., Масляк З.В., Пеленьо Н.В., Шалай О.А., Выговская О.Я., Евстахевич Ю.Л., Логинский В.Е.*
ИНТЕРФЕРОН А В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ 10
- Зотова Е.В., Лукьянова А.С., Вальчук М.А., Кароль Ю.С., Горон Н.Ю., Басова О.А., Мишарина Ж.А.,
Пеньковска-Греля Б., Логинский В.Е.*
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ
АБЕРРАЦИЙ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ 15

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

- Перехрестенко П.М.*
СОВМЕСТИМОСТЬ ТРАНСФУЗИОННО ЗНАЧИМЫХ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ ДОНОРА
И РЕЦИПИЕНТА – СТРАТЕГИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ 22

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Песоцкая Л.А., Никоненко В.О., Опрятная Т.О., Кулькина О.А., Григоренко В.С.*
СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ФОРМЫ Т- КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА 25

ЛЕКЦИЯ

- Гусева С.А., Гончаров Я.П.*
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В 12: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ 2) 29

CONTENS

ORIGINAL ARTICLES

- Semenyuk O.O., Dubey L.Ya., Dubey N.V., Dorosh O.I., Tzymbaluk I.P.*
DESCRIPTION OF SEPARATE INDEXES OF IMMUNE SYSTEM AT DIFFERENT DEGREES OF VIOLATION OF INTESTINAL MICROBIocenosis IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN EARLY LONG-TERM REMISSION 5
- Vyhovska Y., MaslyakZ., Pelenyo N., Shalay O., Vyhovska O., Yevstakhevich Y., Loginsky V.*
INTERFERON-A IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA 10
- Zotova O.V., Lukyanova A.S., Valchuk M.O., Karol Y.S., Horon N.Y., Basova O.O., Misharina Zh.A., Pienkowska-Grela B., Loginsky V.E.*
DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOGENETIC ABERRATIONS IN ADULT ACUTE LEUKEMIA 15

OPINION

- Perekhrestenko P.M.*
COMPATIBILITY OF THE TRANSFUSION-IMPORTANT ERYTHROCYTE ANTIGENS OF DONOR AND RECIPIENT IS A STRATEGIC DIRECTION OF GUARANTEE OF THE IMMUNOLOGICAL SAFETY OF HAEMOTRANSFUSIONS 22

FOR PRACTITIONER

- Pesotskaya L.A., Nykonenko V.O., Opriatnaya T.O., Kulkina O. A., Grigorenko V.S. (Dnipropetrovsk)*
EXAMPLE OF UNCOMMON FORM OF T-CELL LYMPHOCYTE LEUKEMIA..... 25

LECTURE

- Гусєва С.А. , Гончаров Я.П.*
ДЕФИЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ЛЕКЦІЯ, ЧАСТИНА 2) 29

Семенюк О.О.¹, Дубей Л.Я.^{1,2},
Дубей Н.В.¹, Дорош О.І.³,
Цимбалюк І.П.^{2,3}

¹ Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

³ Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, імунна система, діти, довготривала ремісія, мікрофлора кишечника.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ У РАННІ ТЕРМІНИ ДОВГОТРИВАЛОЇ РЕМІСІЇ

Резюме. Вивчено динаміку змін показники клітинного і гуморального імунітету та цитокінової мережі, а також мікрофлори кишечника у 52 дітей з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ), які перебувають на ранніх етапах довготривалої ремісії. За отриманими результатами спостерігається формування порушення становлення мікробіоти кишечника з розвитком дисбіозу різного ступеня на фоні початкових явищ регенерації основних показників імунної системи. Передусім це проявляється тривалим дефіцитом імунокомпетентних клітин та активацією цитокінової мережі і бар'єрного імунітету.

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є однією з найчастіших онкопатологій дитячого та підліткового віку, сягаючи до 80% від всіх форм дитячих лейкемій та до 27% усіх злоякісних пухлин [1, 4]. В останні десятиріччя мультимодальна, індивідуалізована хіміотерапія з використанням високодозованих лікувальних протоколів дозволила вийти на високий показник (більше 70%) п'ятирічного безподійного виживання хворих дітей, в той час як раніше летальність досягала 90% [2, 14]. Інтенсифікація лікування після досягнення ремісії, особливо у хворих на ГЛЛ, супроводжується розвитком ранніх і пізніх ускладнень у дітей, що одужали. На підвищення показників безподійного виживання дітей з гемобластозами як під час протокового лікування, так і на етапі довготривалої ремісії спрямовані заходи профілактики, покращення ранньої діагностики і лікування [6].

Під час програмної хіміотерапії (ХТ) у всіх дітей з ГЛЛ уражається і травний канал як одна із систем активного регулювання гомеостазу з порушенням рівноваги природного мікробіоценозу [3, 4, 8, 12]. У здоровому організмі автохтонна мікрофлора природних біотопів є саморегулюваною відкритою екосистемою, котра сприяє підтримки рівня колонізаційної резистентності організму господаря [3, 4, 7]. Глибокі порушення мікробіотичного середовища, що виникають в результаті онкологічного захворювання та агресивної специфічної терапії, порушують її природні властивості, супроводжуються порушеннями у системі кровообігу, локального та загального імунітету, поглиблюючи таким чином тяжкість хворих або створюючи всі умови для виникнення септичних інфекційно-запальних процесів з ростом летальності цієї групи пацієнтів [5, 9, 10].

Під впливом цитостатичних препаратів структурні зміни у вигляді пошкодження епітеліального бар'єру слизової оболонки кишечника, що неодмінно виникають в довготривалій ремісії, порушують природні процеси абсорбції, кінетики та дигестії. Оскільки клітини слизової оболонки травного каналу характеризуються швидкою кінетикою клітинного циклу і є найбільш чутливими до ХТ, то і їх відновлення починається після повного завершення програмної терапії. Це зумовлює ступінь адаптації дитини до зовсім «нових» умов життя. Порушення відновлення та функціонування нормальних біотопів кишечника тягне за собою як місцеві (дисбіоз, виразки слизової оболонки), так і грізні системні захворювання. [4, 10, 11]

Ось чому актуальним є вивчення дисбіоценозу кишечника у його взаємозв'язку із показниками імунної системи, що стимулюватиме створення комплексних профілактичних заходів, спрямованих на покращення якості життя дітей, хворих на ГЛЛ, а також методів прогнозування тенденцій розвитку патологічного процесу. В науковій літературі ця проблема досліджена та висвітлена недостатньо, без узагальнення в нечисленних публікаціях.

Отже, поглиблене вивчення цього питання допоможе своєчасно діагностувати порушення балансу мікрофлори кишечника, передбачити зміни клітинного і гуморального імунітету та цитокінової мережі у дітей з ГЛЛ, а також вчасно корегувати виявлені зміни.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Охарактеризувати динаміку змін основних показників імунної системи та мікрофлори кишечника у дітей з ГЛЛ, які перебувають на ранніх термінах довготривалої ремісії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 52 дітей, хворих на ГЛЛ, які отримали інтенсивну ХТ за протоколами ГЛЛ-ДГЛЛУ-93, 95 (модифікований протокол німецької групи Berlin-Frankfurt-Münster ALL-BFM-90, 95), з них – хлопчиків 28 (53,8 %), дівчаток – 24 (46,2 %). Медіана віку пацієнтів становила десять років та два місяці (коливання від двох років і семи місяців до чотирнадцяти років і дев'яти місяців).

Діагноз ГЛЛ базувався на результатах клінічного, гематологічного, морфоцитологічного та імунофенотипового досліджень бластних клітин крові та кісткового мозку.

Оцінка біоценозу кишечника у дітей з ГЛЛ проводилась у ранні терміни довготривалої ремісії (до п'яти років) на основі мікробіологічного дослідження вмісту порожнини товстої кишки шляхом визначення видового та кількісного складу мікрофлори фекалій. При цьому розраховували частоту виявлення і кількість колонієутворюючих клітин – одиниць мікроорганізмів (КУО) в 1 г випорожнень автохтонних і алохтонних мікроорганізмів. Для виділення бактерій використовували селективні середовища і методи, описані D. C. Savage [15], B. Mirelis [13], V. Z. Sutter [16]. При вивченні видового та кількісного складу мікрофлори кишечника встановлювали частоту зустрічання (С) певних груп і видів мікроорганізмів та коефіцієнт домінування (КД) певного роду чи виду в мікробному угрупованні.

Діти основної групи розподілялись за окремими віковими категоріями: 1–5 років (n=15), 6–10 років (n=20) та 11–14 років (n=17).

Контрольну групу становили практично здорові діти віком від 2 до 14 років (n=57).

Визначення рівня імунокомпетентних клітин у периферичній крові (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺ та CD19⁺-лімфоцитів), вмісту сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та деяких цитокінів (IL-2, IL-6, IL-8 і IL-10) у сироватці крові проводилось методом проточної лазерної цитофлюориметрії (Faxcalibur, Becton and Dickinson, США), методом кінетичної нефелометрії (Beckman, США), та імунохемілюмінісцентним методом (Immulate 1000, США) відповідно.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за програмою «Statistica 6.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проаналізовано основні показники імунної системи при різних ступенях дисбіозу у дітей з ГЛЛ, які перебувають на етапі довготривалої ремісії з терміном до 5 років (табл. 1).

За отриманими даними, абсолютна кількість Т-лімфоцитів знаходилась переважно на низькому

рівні незалежно від ступеня дисбіозу кишечника і віку дітей основної групи. Їх рівень суттєво відрізнявся від такого у дітей контрольної групи (p<0,05). Зокрема, середнє значення абсолютної кількості лімфоцитів, що експресують CD3⁺ антиген, становило (0,89 ± 0,14) Г/л. При такій глибокій депресії найнижче значення пан-Т-клітинного маркера лімфоцитів зафіксовано у дітей 1 – 5 років з IV ступенем дисбіозу кишечника, а найвище – у підлітків 11 – 14 років з II ступенем дисбіозу кишечника (0,81 Г/л ± 0,12 Г/л та 1,03 Г/л ± 0,12 Г/л відповідно). Зазначимо, що при наростанні порушень в екосистемі кишечника дітей основної групи незалежно від їх віку спостерігалось поглиблення дефіциту абсолютної кількості CD3⁺-лімфоцитів.

На особливу увагу заслуговує ступінь деплеції як CD4⁺, так і CD8⁺-лімфоцитів. Їх абсолютна кількість була втричі нижчою порівняно з референтними значеннями і не залежала від ступеня дисбіозу кишечника і віку дітей. При цьому співвідношення CD4⁺/CD8⁺-лімфоцитів залишалось незмінним. Показово, що найнижчі показники CD4⁺-клітин зафіксовано у підлітків 11 – 14 років з IV ступенем дисбіозу кишечника (0,32 Г/л ± 0,12 Г/л, p<0,05), а CD8⁺-лімфоцитів – у дітей 6 – 10 років з III ступенем дисбіозу кишечника (0,31 Г/л ± 0,19 Г/л, p<0,05). Слід зазначити, що нами не виявлено зв'язку між поглибленням дефіциту імунорегуляторних Т-лімфоцитів (CD4⁺, CD8⁺) та наростанням порушень біоценозу кишечника у дітей, хворих на ГЛЛ, які перебувають на етапі довготривалої ремісії з терміном до 5 років.

При аналізі абсолютної кількості CD16⁺CD56⁺-лімфоцитів у периферичній крові дітей основної групи їх показники були дуже низькими незалежно від віку та ступеня дисбіозу кишечника. Середнє значення НК-клітин становило (0,19 ± 0,02) Г/л (p<0,05) при індивідуальних коливаннях (0,09 – 0,41) Г/л. Тільки у підлітків 11 – 14 років, в яких діагностовано II ступінь дисбіозу кишечника, рівень CD16⁺CD56⁺-лімфоцитів наближався до показника дітей контрольної групи (0,33 Г/л ± 0,12 Г/л та 0,39 Г/л ± 0,15 Г/л відповідно, p>0,05) (табл. 1).

Нами також зафіксовано глибокий дефіцит CD19⁺-лімфоцитів, абсолютна кількість яких на даному етапі дослідження в середньому становила (0,10 ± 0,04) Г/л. Найменше їх значення виявлено у дітей 6–10 років з II ступенем дисбіозу кишечника (0,07 Г/л ± 0,02 Г/л, p<0,05) та підлітків 11–14 років з III ступенем дисбіозу (0,07 Г/л ± 0,03 Г/л, p<0,05) (табл. 1).

Не дивлячись на те, що у дітей з ГЛЛ, які знаходяться на етапі довготривалої ремісії до 5 років, при різних ступенях дисбіозу рівень CD19⁺-лімфоцитів у периферичній крові був низьким, продукція іму-

Показники клітинного імунітету при різних ступенях дисбіозу у дітей з ГЛЛ на етапі довготривалої ремісії до 5 років

Показники імунітету	Групи дітей	Одиниці виміру	Ступені дисбіозу/вік дітей											
			I ступінь			II ступінь			III ступінь			IV ступінь		
			1–5 років	6–10 років	11–14 років	1–5 років	6–10 років	11–14 років	1–5 років	6–10 років	11–14 років	1–5 років	6–10 років	11–14 років
CD3+	основна	%	56,22± 2,17	52,38± 2,51	54,21± 2,29	49,24± 2,05	51,25± 2,12	51,57± 2,78	47,52± 2,78	46,12± 2,31	47,78± 2,24	45,23± 2,89	45,78± 2,71	42,19± 2,15
	контрольна	%	93,24± 3,30	74,90± 3,14	71,00± 3,12	93,24± 3,30	74,90± 3,14	71,00± 3,12	93,24± 3,30	74,90± 3,14	71,00± 3,12	93,24± 3,30	74,90± 3,14	71,00± 3,12
	основна	Г/л	1,01± 0,13*	0,94± 0,11*	0,97± 0,15*	0,88± 0,09*	0,92± 0,16*	1,03± 0,11	0,85± 0,07*	0,83± 0,18*	0,86± 0,15*	0,81± 0,12*	0,82± 0,23*	0,76± 0,17*
	контрольна	Г/л	2,21± 0,13	1,95± 0,10	1,69± 0,11	2,21± 0,14	1,95± 0,09	1,69± 0,10	2,21± 0,13	1,95± 0,10	1,69± 0,10	2,21± 0,13	1,95± 0,10	1,69± 0,11
CD3+ CD4+	основна	%	25,40± 1,12	28,56± 1,87	18,54± 1,90	20,45± 0,56	24,67± 1,45	19,21± 1,32	19,89± 2,23	22,89± 0,78	18,67± 1,98	26,45± 1,51	21,89± 0,68	19,76± 0,88
	контрольна	%	59,49± 4,20	55,13± 3,90	63,86± 4,13	59,49± 4,20	55,13± 3,90	63,86± 4,13	59,49± 4,20	55,13± 3,90	63,86± 4,13	59,49± 4,20	55,13± 3,90	63,86± 4,13
	основна	Г/л	0,45± 0,12*	0,51± 0,16*	0,33± 0,21*	0,36± 0,19*	0,44± 0,11*	0,34± 0,16*	0,35± 0,32	0,41± 0,07*	0,33± 0,19*	0,47± 0,14	0,39± 0,28*	0,35± 0,13*
	контрольна	Г/л	1,41± 0,21	1,45± 0,11	1,52± 0,22	1,41± 0,21	1,45± 0,11	1,52± 0,22	1,41± 0,21	1,45± 0,11	1,52± 0,22	1,41± 0,21	1,45± 0,11	1,52± 0,22
CD3+ CD8+	основна	%	21,30± 0,25	23,15± 0,45	22,65± 0,62	24,42± 0,12	19,78± 0,11	23,76± 0,82	18,39± 0,87	17,98± 0,69	19,45± 0,40	21,5± 0,56	16,45± 0,76	20,54± 0,98
	контрольна	%	46,41± 4,12	35,74± 3,72	39,07± 3,91	46,41± 4,12	35,74± 3,72	39,07± 3,91	46,41± 4,12	35,74± 3,72	39,07± 3,91	46,41± 4,12	35,74± 3,72	39,07± 3,91
	основна	Г/л	0,37± 0,21*	0,40± 0,19	0,39± 0,11	0,42± 0,22*	0,34± 0,15	0,41± 0,25	0,32± 0,09*	0,31± 0,19*	0,34± 0,12*	0,37± 0,17*	0,29± 0,21*	0,36± 0,19*
	контрольна	Г/л	1,15± 0,21	0,94± 0,34	0,93± 0,22	1,15± 0,24	0,94± 1,1	0,93± 1,0	1,15± 0,21	0,94± 0,34	0,93± 0,22	1,15± 0,24	0,94± 1,1	0,93± 1,0
CD16+ CD56+	основна	%	19,04± 0,12	18,50± 0,11	17,19± 0,18	11,26± 0,16	6,78± 0,12	9,30± 0,17	16,78± 0,45	17,24± 0,44	20,65± 0,11	14,50± 0,56	19,32± 0,09	19,47± 0,58
	контрольна	%	17,97± 0,14	14,48± 0,12	16,68± 0,15	17,97± 0,14	14,48± 0,12	16,68± 0,15	17,97± 0,14	14,48± 0,12	16,68± 0,15	17,97± 0,14	14,48± 0,12	16,68± 0,15
	основна	Г/л	0,20± 0,03*	0,17± 0,04*	0,14± 0,06*	0,19± 0,06*	0,13± 0,03*	0,33± 0,02	0,17± 0,23*	0,19± 0,11*	0,22± 0,41*	0,15± 0,19*	0,20± 0,15	0,20± 0,11*
	контрольна	Г/л	0,41± 0,02	0,38± 0,04	0,39± 0,05	0,41± 0,02	0,38± 0,04	0,39± 0,05	0,41± 0,02	0,38± 0,04	0,39± 0,05	0,41± 0,02	0,38± 0,04	0,39± 0,05
CD19+	основна	%	6,04± 0,07	5,15± 0,11	6,34± 0,16	5,52± 0,32	4,04± 0,42	7,23± 0,43	5,32± 0,12	4,56± 0,67	4,12± 0,42	7,56± 0,21	8,32± 0,24	8,34± 0,42
	контрольна	%	19,1± 0,03	17,8± 0,05	18,9± 0,04	19,1± 0,03	17,8± 0,05	18,9± 0,04	19,1± 0,03	17,8± 0,05	18,9± 0,04	19,1± 0,03	17,8± 0,05	18,9± 0,04
	основна	Г/л	0,10± 0,04*	0,08± 0,09*	0,10± 0,12*	0,09± 0,23*	0,07± 0,15*	0,12± 0,15	0,09± 0,04*	0,08± 0,17*	0,07± 0,29*	0,13± 0,31*	0,14± 0,12*	0,14± 0,22*
	контрольна	Г/л	0,52± 0,03	0,51± 0,03	0,47± 0,03	0,52± 0,03	0,51± 0,03	0,47± 0,03	0,52± 0,03	0,51± 0,03	0,47± 0,03	0,52± 0,03	0,51± 0,03	0,47± 0,03

Примітка: * – достовірне значення щодо дітей контрольної групи

ноглобулінів була достатньою. Зокрема, середній вміст IgA у сироватці крові становив $(2,99 \pm 0,27)$ г/л при індивідуальних коливаннях $(1,07 - 3,51)$ г/л та IgG – $(12,89 \pm 0,63)$ г/л при індивідуальних коливаннях $(6,07 - 18,09)$ г/л. Найнижчий рівень сироваткового IgA та IgG спостерігався у дітей 6-10 років з IV ступенем дисбіозу $(1,07 \text{ г/л} \pm 0,30 \text{ г/л}$ та $7,12 \text{ г/л} \pm 0,67 \text{ г/л}$ відповідно, $p < 0,05$). Показово, що середній вміст IgM у дітей з ГЛЛ різного віку, які знаходяться на етапі довготривалої ремісії до 5 років, незалежно від ступня дисбіозу не відрізнявся від референтних величин ($p > 0,05$) (табл. 2).

Активність досліджуваних інтерлейкінів була високою, за винятком ІЛ-8. Так, середній вміст ІЛ-2 у сироватці крові дітей з ГЛЛ у ранніх термінах довготривалої ремісії становив $(17,41 \pm 0,67)$ пг/мл, істотно відрізняючись від такого у дітей контрольної групи $(10,06 \text{ пг/мл} \pm 0,80 \text{ пг/мл}$, $p < 0,05$). Показово, що найвищою активність ІЛ-2 була у дітей основної групи до 10 років, в яких зафіксовано I-II ступені дисбіозу кишечника. Найнижчою активність досліджуваного цитокіна виявилась у дітей основної групи з дисбіозом кишечника III-IV ступеня, незалежно від їх віку.

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету і цитокинової мережі при різних ступенях дисбіозу у дітей з ГЛЛ на етапі довготривалої ремісії до 5 років

Показники імунітету	Групи дітей	Одиниці виміру	Ступені дисбіозу/вік дітей											
			I ступінь			II ступінь			III ступінь			IV ступінь		
			1–5 років	6–10 років	11–14 років	1–5 років	6–10 років	11–14 років	1–5 років	6–10 років	11–14 років	1–5 років	6–10 років	11–14 років
IgA	основна	г/л	1,84±0,34*	2,35±0,28	3,41±0,31*	2,35±0,51*	2,51±0,22*	3,49±0,11*	2,54±0,12*	2,78±0,29*	1,79±0,11*	1,12±0,23	1,07±0,30	1,59±0,21
	контрольна	г/л	0,89±0,24	0,97±0,27	0,96±0,24	0,89±0,24	0,97±0,27	0,96±0,24	0,89±0,24	0,97±0,27	0,96±0,24	0,89±0,24	0,97±0,27	0,96±0,24
IgM	основна	г/л	1,25±0,36	2,15±0,21	1,12±0,25	1,56±0,11	2,38±0,21	1,01±0,23	2,18±0,37	2,69±0,43*	0,92±0,41*	2,32±0,24	2,17±0,11	1,15±0,25
	контрольна	г/л	1,24±0,12	1,69±0,17	1,72±0,27	1,24±0,12	1,69±0,17	1,72±0,27	1,24±0,12	1,69±0,17	1,72±0,27	1,24±0,12	1,69±0,17	1,72±0,27
IgG	основна	г/л	7,36±0,38	10,15±0,45*	15,11±0,21*	12,35±0,54*	16,12±0,65*	14,89±0,67*	15,15±0,12*	12,56±0,89*	16,12±0,89*	17,78±0,54*	6,12±0,67	9,93±0,72
	контрольна	г/л	8,01±0,22	8,39±0,25	8,51±0,26	8,01±0,22	8,39±0,25	8,51±0,26	8,01±0,22	8,39±0,25	8,51±0,26	8,01±0,22	8,39±0,25	8,51±0,26
IL-2	основна	пг/мл	20,56±0,45*	23,11±0,67*	15,67±0,56*	23,11±0,24*	23,12±0,67*	14,50±0,90*	19,12±0,56*	18,33±0,54*	13,11±0,45	12,45±0,78	11,72±0,10	14,11±0,87*
	контрольна	пг/мл	10,54±0,89	9,51±0,72	10,12±0,79	10,54±0,89	9,51±0,72	10,12±0,79	10,54±0,89	9,51±0,72	10,12±0,79	10,54±0,89	9,51±0,72	10,12±0,79
IL-6	основна	пг/мл	2,16±0,49*	3,23±0,54*	3,19±0,82*	4,21±0,14*	3,89±0,23*	3,67±0,97*	3,89±0,23*	3,78±0,45*	4,52±0,78*	5,45±0,67*	5,23±0,34*	5,67±0,28*
	контрольна	пг/мл	1,37±0,61	1,35±0,49	1,41±0,52	1,37±0,61	1,35±0,49	1,41±0,52	1,37±0,61	1,35±0,49	1,41±0,52	1,37±0,61	1,35±0,49	1,41±0,52
IL-8	основна	пг/мл	18,87±0,64*	16,24±0,11*	15,32±0,82*	17,24±0,54*	12,90±0,21*	14,21±0,64*	17,28±0,31*	14,01±0,23*	12,34±0,45*	17,34±0,23*	10,30±0,76*	10,67±0,28*
	контрольна	пг/мл	47,57±1,02	46,05±1,12	47,13±1,20	47,57±1,02	46,05±1,12	47,13±1,20	47,57±1,02	46,05±1,12	47,13±1,20	47,57±1,02	46,05±1,12	47,13±1,20
IL-10	основна	пг/мл	3,71±0,57	3,21±0,34	3,11±0,45	4,56±0,31	5,71±0,67*	5,19±0,63*	4,07±0,29	2,69±0,82	3,87±0,44	2,18±0,98	2,39±0,58	2,56±0,45*
	контрольна	пг/мл	3,60±0,71	3,62±0,65	3,54±0,68	3,60±0,71	3,62±0,65	3,54±0,68	3,60±0,71	3,62±0,65	3,54±0,68	3,60±0,71	3,62±0,65	3,54±0,68

* – достовірне значення щодо дітей контрольної групи

Середній вміст IL-6 дітей з ГЛЛ на етапі довготривалої ремісії до 5 років становив $(4,32 \pm 0,72)$ пг/мл та суттєво відрізнявся від такого у дітей контрольної групи $(1,38 \text{ пг/мл} \pm 0,54 \text{ пг/мл})$. Висока активність досліджуваного цитокину спостерігалась у дітей основної групи з III–IV ступенями дисбіозу кишечника, тоді як при помірному порушенні співвідношення мікробіоти кишечника (I–II ступінь) вона була дещо нижчою (табл. 2).

При дослідженні концентрації IL-8 у сироватці крові дітей основної групи встановлено, що не зважаючи на вік дітей, а також ступінь дисбіозу, вона була низькою, із середнім значенням $(14,73 \pm 0,58)$ пг/мл та суттєво відрізнялась від такої у дітей контрольної групи $(46,92 \text{ пг/мл} \pm 0,70 \text{ пг/мл}, p < 0,05)$. Найнижчі показники IL-8 зафіксовано у дітей з ГЛЛ, в яких на етапі довготривалої ремісії до 5 років встановлено IV ступінь дисбіозу кишечника $(10,44 \text{ пг/мл} \pm 0,25 \text{ пг/мл}, p < 0,05)$, у підлітків 11–14 років з III ступенем дисбіозу кишечника $(12,34 \text{ пг/мл} \pm 0,45 \text{ пг/мл}, p < 0,05)$ та у дітей 6–10 років з II ступенем дисбіозу кишечника $(12,90 \text{ пг/мл} \pm 0,51 \text{ пг/мл}, p < 0,05)$ (табл. 2).

Вміст IL-10 у сироватці крові дітей основної групи в середньому становив $(3,60 \pm 0,29)$ пг/мл і майже не відрізнявся від такого у дітей контрольної групи $(3,57 \text{ пг/мл} \pm 0,45 \text{ пг/мл}, p > 0,05)$. Деяке зростання показників досліджуваного цитокину спостерігалось у дітей усіх вікових груп, в яких зафіксовано II ступінь дисбіозу, середнє значення якого становило $(5,15 \pm 0,40)$ пг/мл $(p < 0,05)$. Мінімальні значення IL-10 спостерігались у дітей основної групи з IV ступенем дисбіозу кишечника, особливо у віковій групі до 5 років $(2,18 \text{ пг/мл} \pm 0,28 \text{ пг/мл}, p < 0,05)$ (табл. 2).

У літературних джерелах описується гастроінтестинальний синдром, який виникає під час цитостатичної терапії ГЛЛ у дітей. Зміни в ультраструктурі кишечника хворих вказують на розвиток мальабсорбції, ступінь якої залежить від кумулятивної дози медикамента [3, 4, 6]. Окремі дослідники стверджують, що інтестинальні ушкодження виникають внаслідок патологічно дієвої гепатоінтестинальної циркуляції цитостатика, що сприяє інтраламінальному підвищенню його концентрації і вважають, що саме за таких умов вини-

кають субклінічні та клінічні прояви інтестинальної токсичності [10, 14].

За даними літератури, формування мікробних асоціацій у дітей з ГЛЛ відбувається під впливом низки екзогенних факторів: цитостатиків, антибіотиків, харчування та ін. Це змінює характер мікробіоти кишечника шляхом порушення взаємозв'язків мікроорганізмів і слизової оболонки травного каналу [4, 9, 15]. Внаслідок цього порушуються симбіотичні й антагоністичні взаємозв'язки між мікроорганізмами [14], що впливає на секреторну функцію травного каналу [3, 5].

На етапі довготривалої ремісії у дітей з ГЛЛ зберігаються порушення балансу мікрофлори кишечника, а її відновлення має нелінійний характер. Це знижує адаптаційні можливості дитини. Мікробіота кишечника відіграє важливу роль у формуванні імунобіологічної реактивності у дітей, хворих на ГЛЛ, які перебувають у довготривалій ремісії. Формування дисбіозу на цьому етапі супроводжується змінами показників імунної системи.

За нашими даними, на етапі довготривалої ремісії понад п'ять років у дітей, хворих на ГЛЛ, формування дисбіозу кишечника різного ступеня відбувається у поєднанні з порушенням регенерації окремих ланок імунної системи. Саме такі зміни показників мікрофлори кишечника та опірності дитячого організму відображають складність і багатоетапність біологічних процесів у дітей з ГЛЛ.

ВИСНОВКИ

У дітей, хворих на ГЛЛ, які перебувають у ранніх термінах довготривалої ремісії, формується порушення становлення мікробіоти кишечника з розвитком дисбіозу різного ступеня на фоні початкових явищ регенерації основних показників імунної системи. Передусім це проявляється тривалим дефіцитом імунокомпетентних клітин та активацією цитокінової мережі і бар'єрного імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Владимирская Е.Б., Казначеев К.С.* Позднее миелосупрессивное воздействие программной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Гематол. и трансфуз.* 2000; 1: 23–26.
2. *Кисляк Н.С., Байдун Л.В., Ленская Р.В.* Ретроспективный анализ инициальных клинико-гематологических данных, течения и исходов острого лимфобластного лейкоза у детей с безрецидивным течением болезни свыше 5 лет. *Гематол. и трансф.* 1987; 2: 8–14.
3. *Петрова Н.А., Толкачева Т.В., Клясова Г.А.* Изменение микрофлоры толстого кишечника у больных гемобластозами в зависимости от курсов полихимиотерапии. *Проблемы гематологии и переливания крови.* 2002; 1: 69.
4. *Рибальська А.П., Немировська Л.М., Скачкова Н.К. та співавт.* Аутофлора як чинник інфекційних

ускладнень у хворих на гостру лейкемію. *Укр. журнал Гематологія та трансфузіологія* 2003; № 3: 28–32.

5. *Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М.* Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека. *Журн. микробиол.* 2007; № 3: 103–111.

6. *Сабирова А.В., Русанова Н.Н., Жуковская Е.В. и др.* Оценка качества жизни и показателей здоровья детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии длительной клинико-гематологической ремиссии. *Детская онкология: мат. III съезда детских онкологов России.* М., 2004; 2: 45.

7. *Brodman D.H., Rosenthal D.W., Redner A. Et al.* Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr.* 2005 May;146(5):654–661.

8. *El-Chennawi F.A., Al-Tonbary Y.A., Mossad Y.M., Ahmed M.A.* Immune reconstitution during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia, relation to co-existing infection. *Hematology.* 2008 Aug;13(4):203–209.

9. *Kiss C., Benko I., Kovács P.* Leukemic cells and the cytokine patchwork. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Feb; 42(2):113 – 121.

10. *Kosmidis S., Baka M., Bouhoutsou D. Et al.* Longitudinal assessment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with ALL. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 ;50(3): 528 – 532.

11. *Kovacs G.T., Barany O., Schlick B. Et al.* Late immune recovery in children treated for malignant diseases. *Pathol Oncol Res.* 2008 Dec;14(4):391 – 397.

12. *Martín Ibáñez I., Arce Casas A., Cruz Martínez O. et al.* Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003;31(6):303 – 310.

13. *Mirelis B., Cool P., Lopez P.* Metodos de aislamiento technicas de identification convencionales de las enterobacterias. *Laboratorio* 1996; 82: 233 – 245.

14. *Moisă S., Rusu A., Dumitraş S. Et al.* Digestive disease in the immunocompromised patient with acute lymphoblastic leukemia. Experience of the IVth Pediatric Clinic-Oncology Department of the Iași Sfânta Maria Children's Hospital. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008 ;112(2):356 – 365.

15. *Savage D.C.* Overview of the association of microbes with epithelial surfaces. *Microbiol. Therapy.* 1994; 14: 169 – 182.

16. *Sutter V.Z., Citron D.M., Edelstein A.* *Wardsworth anaerobic bacteriology manual: 4-th edition.* Starr Publ Co. Belmont. 1996; 154 p.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РАННИХ СРОКАХ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ

Семенюк А.А., Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.И., Цымбалюк И.П.

Резюме. Изучена динамика изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета и цитокино-

вой сети, а также микрофлоры кишечника у 52 детей с острым лимфобластным лейкозом, находящихся на ранних этапах долговременной ремиссии. По полученным результатам наблюдается формирование нарушения становления микробиоты кишечника с развитием дисбиоза различной степени на фоне начальных явлений регенерации основных показателей иммунной системы. Прежде всего это проявляется длительным дефицитом иммунокомпетентных клеток и активацией цитокиновой сети и барьерного иммунитета.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, иммунная система, дети, длительная ремиссия, микрофлора кишечника.

DESCRIPTION OF SEPARATE INDEXES OF IMMUNE SYSTEM AT DIFFERENT DEGREES OF VIOLATION OF INTESTINAL MICROBIocenosis IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN EARLY LONG-TERM REMISSION

Semenyuk O.O., Dubey L.Ya., Dubey N.V., Dorosh O.I., Tzymbaluk I.P.

Summary. In 52 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), which are in early stages of long-

term remission, the dynamics of changes in indexes of cellular and humoral immunity and cytokine network and intestinal microflora were studied. Due to our results were observed the formation of a violation of the formation intestinal microbiocenosis with varying degrees of development against the background of the initial phenomena of regeneration of basic immune system indicators. First it is shown prolonged deficiency of immunocompetent cells and activation of cytokine network and immune barrier.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, immune system, children, long-term remission, intestinal microflora, .

Адреса для листування

Дубей Леонід Ярославович
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
79044 м. Львів, вул. Генерала Чупринки, 45.
тел.: (032) 238 32 47,
email: dubey@ukr.net

Надійшла 15.08.2011

УДК 616.155.392.2 – 085

*Виговська Я.І., Масляк З.В.,
Пелень Н.В., Шалай О.О.,
Виговська О.Я., Євстахевич Ю.Л.,
Логінський В.Є.*

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів

Ключові слова: волосистоклітинна лейкемія, інтерферон α , кладрибін, спленектомія

ІНТЕРФЕРОН α В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВОЛОСИСТОКЛІТИННУ ЛЕЙКЕМІЮ

Резюме. Наведено результати лікування інтерфероном α (ІФН α) 30 хворих на волосистоклітинну лейкемію (ВКЛ). Визначено показання для застосування ІФН α при ВКЛ. Як препарат першої лінії ІФН α доцільно призначати хворим старшого віку, за наявності протипоказань до хіміотерапії або недоступності аналогів пуринів. Почати лікування ІФН α доцільно також вкрай тяжких хворих із значною цитопенією, а після поліпшення стану хворих проводити курс 2-CdA (кладрибіном). Лікування ІФН α показано хворим, резистентним до кладрибіну, при рецидиві хвороби після попереднього лікування кладрибіном, а також після спленектомії.

ВСТУП

За останні десятиліття досягнуто значних успіхів у лікуванні волосистоклітинної лейкемії (ВКЛ). Завдяки впровадженню в клінічну практику аналогів пуринових нуклеозидів – 2-хлордезоксиденозину (2-CdA, кладрибін) та 2-дезоксикоформіцину (DCF, пентостатин) повна клініко-гематологічна ремісія настає у 66 – 80% хворих на ВКЛ [1, 2, 5, 16, 19]. Аналізуючи ефективність кладрибіну у 979 хворих на ВКЛ В, Cheson і співавт. [3] показали, що 5-річне виживання після одного курсу лікування спостерігається більше ніж у 90%, а безподійне – у 80% хворих.

До застосування аналогів пуринових нуклеозидів лікування хворих на ВКЛ проводили інтер-

фероном α (ІФН α). Ефективність ІФН α у хворих на ВКЛ вперше описано у 1984 р. [10]. Аналізуючи ефективність ІФН α у 212 хворих на ВКЛ, Thomson і співавт. [17] показали, що повна ремісія при проведенні достатнього курсу лікування настає у 4% хворих, часткова ремісія – у 74%, поліпшення – у 11% хворих. У 11% хворих ефект лікування ІФН α відсутній. Встановлено, що для досягнення оптимального результату необхідно проводити введення ІФН α протягом одного року [6]. При тривалому застосуванні ІФН α 6-літнє виживання спостерігається у 65 – 8 5% хворих [14]. Після припинення лікування ІФН α у хворих на ВКЛ в різний час виникає рецидив хвороби, у зв'язку з чим виникає потреба пожиттєвого лікування ІФН α [11].

Враховуючи високу ефективність кладрибіну, його було визнано препаратом першої лінії у лікуванні ВКЛ. Тепер у зарубіжній практиці ІФН α стали використовувати значно рідше, зокрема, при неможливості застосування аналогів пуринових нуклеозидів або при їх неефективності. В Україні препарати кладрибіну тривалий час були не зареєстровані, у зв'язку з чим лікування хворих на ВКЛ проводили препаратами ІФН α .

Метою проведеного дослідження було визначити роль ІФН α у сучасних режимах лікування хворих на ВКЛ.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходилось 30 хворих на ВКЛ, яким з різних причин застосовували препарати ІФН α . Серед хворих було 21 чоловіків і 9 жінок, медіана віку становила 53 роки.

Діагноз ВКЛ встановлювали на основі загальноприйнятих критеріїв. У всіх пацієнтів (крім після спленектомії) виявлено збільшення розмірів селезінки. В гемограмі – нормохромна анемія різного ступеня, гранулоцитопенія, відносний лімфоцитоз. Серед лімфоцитів виявляли різну кількість (від 20 до 50%) дещо більших лімфоїдних клітин з округлим або овальним ядром, переважно блідо-блакитною (інколи базофільною) цитоплазмою з нерівним краєм та характерними відростками (волосистих клітин – hairy cells). Стернальний пунктат хворих отримували з труднощами. Він у більшості хворих був гіпоклітинним за рахунок гіпоплазії гранулоцитарного, еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків. Спостерігали інфільтрацію кісткового мозку волосистих клітин (20–80%). При цитохімічному дослідженні у всіх хворих у 20 – 50% лімфоцитів крові/кісткового мозку виявляли тартратрезистентну кислоту фосфатазу. Лімфоїдні клітини кісткового мозку та периферичної крові обстежених хворих мали фенотип зрілих В-лімфоцитів, на них були виявлені рап В-клітинні антигени (CD19, CD20, CD22, HLA-DR) та маркери CD25, CD11c, CD103. В результаті гістологічного дослідження трепанатів кісткового мозку у всіх

хворих виявлено дифузну або вогнищеву інфільтрацію лімфоїдними клітинами з морфологією волосистих клітин та ретикуліновий фіброз.

Виділено 4 терапевтичні групи хворих: у 14 пацієнтів препарати ІФН α застосовували як лікування першої лінії; в 11 пацієнтів лікування розпочато ІФН α з наступним переходом на терапію кладрибіном; у 3 осіб лікування ІФН α проводили після попередньої спленектомії; у 2 хворих ІФН α призначено з приводу рецидиву хвороби після курсу терапії кладрибіном.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Препарати ІФН α як лікування першої лінії, застосовували у 14 хворих. Серед них 9 чоловіків віком 35–80 років (медіана 54 р.) та 5 жінок віком 44–74 роки (медіана віку 47 р.).

Стан всіх хворих перед призначенням ІФН α був тяжким (2–4 ступінь за шкалою ECOG). В 11 хворих виявлено значну блідість шкіри та слизових. Периферичні лімфатичні вузли не пальпувались. У 11 хворих нижній край печінки визначався 1–3 см нижче від реберної дуги. У всіх хворих селезінка була збільшеною. Так, у 5 хворих нижній край селезінки визначався 1–3 см нижче від реберної дуги, у 6 хворих – від 4 см нижче від реберної дуги до рівня пупка та у 3 хворих селезінка займала всю ліву половину живота.

Показники периферичної крові цих хворих представлено у табл. 1.

Препарати ІФН α призначали в дозі 3 млн. Од підшкірно через день (3 рази на тиждень). У зв'язку з грипоподібною реакцією на ІФН α , перші 2–3 введення слід проводити перед сном (!) у меншій дозі (1,5 млн. Од). За 30 хв до введення ІФН α призначали парацетамол. У середньому через 3 тижні хворі почали добре переносити препарат без попереднього призначення парацетамолу. У перші 2 тижні лікування ІФН α спостерігали зниження числа тромбоцитів та лейкоцитів, що не повинно бути причиною для припинення лікування. Починаючи з 3–4-го тижня кількість тромбоцитів та лейкоцитів поступово зростала. Час лікування інтерфероном тривав від 6 до 82 місяців залежно від ефективності та наявності препарату.

Повна клініко-гематологічна ремісія наступила у 3 хворих, які ІФН α отримували постійно протягом року, і при періодичній підтримувальній терапії утримується від 31 до 46 місяців. У цих хворих нормалізувались розміри селезінки (у однієї з них до лікування селезінка займала всю

Таблиця 1

Показники периферичної крові хворих на ВКЛ до- та після первинного лікування інтерфероном α

Час обстеження	Показники				
	гемоглобін, г/л	еритроцити $\times 10^{12}$ /л	лейкоцити, $\times 10^9$ /л	лімфоцити, %	тромбоцити, $\times 10^9$ /л
До лікування	83,8 \pm 7,3	2,92 \pm 0,23	3,2 \pm 0,9	71,4 \pm 4,9	131,0 \pm 11,3
Під час повної або часткової ремісії	132,2 \pm 3,9	4,09 \pm 0,16	4,3 \pm 0,6	35,6 \pm 5,5	166,9 \pm 14,7
p	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05

Таблиця 2

Показники периферичної крові хворих на ВКЛ до- та після проведення двохетапного курсу лікування

Час обстеження	Показники				
	гемоглобін, г/л	еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	лейкоцити, $\times 10^9$ /л	лімфоцити, %	тромбоцити, $\times 10^9$ /л
До лікування	101,3 \pm 14,5	3,32 \pm 0,37	2,2 \pm 0,5	68,3 \pm 6,7	99,4 \pm 17,9
Після курсу лікування	126,8 \pm 5,9	3,94 \pm 0,20	2,9 \pm 0,5	47,0 \pm 8,5	175,6 \pm 25,2
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

У результаті проведеного лікування ІФН α стан 10 хворих значно поліпшився: зменшились розміри селезінки, концентрація гемоглобіну зросла до 100 – 130 г/л, кількість лейкоцитів до 2,5 – 4,6 $\times 10^9$ /л при лімфоцитозі 35 – 75%.

ліву половину черевної порожнини) та печінки. Нормалізувались показники периферичної крові та стернального пунктату. У 9 хворих наступила часткова ремісія, яка при періодичному підтримувальному лікуванні утримується від 12 до 82 місяців (у 4 хворих ремісія триває 46, 46, 75 та 82 місяці). Хворі повністю компенсовані, працездатного віку працюють. У 3 хворих залишилась дещо збільшена селезінка (1–2 см нижче від реберної дуги). У 4 хворих залишалась лейкопенія (лейкоцити 1,5–2,6 $\times 10^9$ /л), а відсоток лімфоцитів 46–72%. У одного хворого спостерігали поліпшення загального стану: зменшились розміри селезінки (з 10 см до 2 см нижче від реберної дуги), зріс рівень гемоглобіну (з 84 г/л до 130 г/л), однак утримувалась лейкопенія (2,6 – 1,5 $\times 10^9$ /л). У одного хворого ефект на лікування ІФН α відсутній. Показники периферичної крові хворих під час повна та часткова ремісія показано у табл. 1.

Враховуючи ризик виникнення тяжких ускладнень при проведенні курсу лікування кладрибіном та безпечність застосування ІФН α , у 11 хворих нами вивчено доцільність проведення двохетапної схеми лікування ВКЛ. На першому етапі проводилось лікування ІФН α : препарат ІФН α вводили підшкірно в дозі 3 млн. Од через день (3 рази на тиждень) протягом 2–4 місяців. На другому етапі лікування за умови поліпшення загального стану хворого та показників гемограми призначали препарат кладрибін у дозі 0,12 мг/кг маси тіла з 200 мл розчину NaCl 0,7% у 2-годинній внутрішньовенній інфузії щоденно протягом 5 послідовних днів. У випадку виникнення значної гранулоцитопенії призначали ростові фактори.

Перед початком лікування стан більшості хворих був тяжким (3–4 ступінь за шкалою ECOG), відзначали блідість шкіри. У 10 хворих виявлено значне збільшення розмірів селезінки (одному хворому попередньо була проведена спленектомія): у 4 хворих селезінка займала всю ліву половину черевної порожнини, у 3 хворих нижній край селезінки сягав рівня пупка і ще у 3 хворих селезінка пальпувалась на 3–6 см нижче від реберної дуги. Показники периферичної крові цих хворих наведено у табл. 2.

Один хворий не відповів на терапію ІФН α , і лікування кладрибіном почали при гемоглобіні 78 г/л та кількості лейкоцитів 0,7 $\times 10^9$ /л.

Лікування кладрибіном після курсу терапії ІФН α всі 10 хворих перенесли добре, інфекційних та інших ускладнень не було. Максимальне зниження кількості лейкоцитів до 0,8 $\times 10^9$ /л спостерігали у двох хворих. В основному через 2–3 тижні кількість лейкоцитів зростала до 2,5–3,0 $\times 10^9$ /л. Результати аналізів крові хворих після курсу кладрибіном представлено у табл. 2.

На цей час 9 хворих цієї терапевтичної групи перебувають у повної клініко-гематологічної ремісії тривалістю від 12 до 70 місяців. У одного хворого після вказаного курсу лікування наступила часткова ремісія. Через рік після курсу лікування спостерігали зменшення розмірів селезінки (до лікування селезінка займала всю ліву половину черевної порожнини, після лікування – пальпувалась на 6 см нижче від реберної дуги), зріс рівень гемоглобіну (з 80 г/л до 130 г/л), число лейкоцитів зросло з 2,2 до 4,3 $\times 10^9$ /л, а відсоток лімфоцитів знизився з 49 до 20%.

Лікування ІФН α провели у 3-х хворих на ВКЛ, яким попередньо була виконана спленектомія. Показаннями для спленектомії у одного хворого був рецидив хвороби після лікування кладрибіном, у іншого – значні розміри селезінки (селезінка займала всю черевну порожнину), у третього хворого – початковий діагноз лімфоми селезінки, який був уточнений після спленектомії. У всіх хворих до спленектомії відзначали значне збільшення розмірів селезінки, рівень гемоглобіну становив від 68 до 114 г/л, кількість лейкоцитів – від 0,5 до 3,8 $\times 10^9$ /л.

Операційне лікування хворі перенесли добре. Після спленектомії у всіх хворих наступило значне поліпшення загального стану, число лейкоцитів зросло до 2,9–10,6 $\times 10^9$ /л при лімфоцитозі 71–78%. Поступово, протягом 1–1,5 років, стан хворих погіршувався, що послужило основою для лікування ІФН α . Препарат вводили у стандартній дозі протягом 4–12 місяців, а пізніше періодично залежно від його наявності. До призначення ІФН α рівень гемоглобіну у хворих був 46–90 г/л, кількість лейкоцитів 2,9–15,0 $\times 10^9$ /л при лімфоцитозі 40–97%. У процесі

лікування ІФН α стан хворих поліпшився. Рівень гемоглобіну зріс до 102–130 г/л, кількість лейкоцитів становила $3,9\text{--}7,5 \times 10^9$ /л при відсотку лімфоцитів 26–44%. В одного хворого повна клініко-гематологічна ремісія (у стернальному пунктаті 13% лімфоцитів, ВК відсутні) при підтримувальній терапії ІФН α утримується уже 66 місяців. У двох інших часткова ремісія (також при періодичному підтримувальному лікуванні ІФН α) триває 62 та 91 місяці.

Ще 2 хворим ІФН α у стандартній дозі застосовували при рецидиві хвороби після курсу лікування кладрибіном. Так, у хворої жінки, 43 років, повна клініко-гематологічна ремісія після одного курсу кладрибіном утримувалась 45 місяців, після чого стали збільшуватись розміри селезінки, знизилось число лейкоцитів ($2,1 \times 10^9$ /л), у стернальному пунктаті 60 % лімфоцитів, більша частина яких була ВК. Призначено ІФН α . Стан хворої поліпшився, розміри селезінки зменшились, число лейкоцитів зросло до $3,5 \times 10^9$ /л, у кістковому мозку – 20,7% лімфоцитів, часткова ремісія при періодичній підтримувальній терапії ІФН α триває 28 місяців.

У хворого чоловіка, 47 років, після одного курсу кладрибіном наступила часткова ремісія тривалістю 2 роки. При рецидиві хвороби (лейкоцити $1,6 \times 10^9$ /л) призначено ІФН α . Розміри селезінки зменшились, поліпшились показники крові (гемоглобін 160 г/л, лейкоцити $3,7 \times 10^9$ /л, лімфоцити 36%). Часткова ремісія (при періодичній підтримувальній терапії ІФН α) триває 51 місяць.

ВКЛ – рідкісна форма хронічних лімфоїдних лейкоїд із зрілих В-клітин, яка проявляється дифузною пухлинною проліферацією характерних лімфоїдних клітин з тонкими цитоплазматичними відростками (волосистих клітин) у кістковому мозку та селезінці, що призводить до ретикулінового фіброзу кісткового мозку, панцитопенії, появи волосистих клітин у периферичній крові та спленомегалії. Вона характеризується повільним перебігом, і за сучасного лікування медіана виживання не досягає 10 років. Загальний стан більшості хворих тривалий час залишається задовільним, у зв'язку з чим ці хворі не потребують спеціального лікування.

Показами для початку терапії є: рівень гемоглобіну <100 г/л, кількість тромбоцитів < $50,0 \times 10^9$ /л, кількість нейтрофілів < $1,0 \times 10^9$ /л, спленомегалія, виражена лейкоїчна інфільтрація кісткового мозку, рецидивні інфекції.

Препаратом першої лінії лікування хворих на ВКЛ є кладрибін, який забезпечує високий відсоток повних тривалих ремісій. Однак у 20–30% хворих у різні терміни після курсу лікування виникає рецидив [9, 15], зумовлений, очевидно, мінімальною залишковою хворобою, підтвердженою молекулярно-біологічними дослідженнями [7, 8, 13].

Важливо, що повторне лікування кладрибіном при рецидиві хвороби також ефективне.

Проведені нами спостереження підтвердили, що і в теперішній час ІФН α внаслідок високої його ефективності при тривалому введенні може і повинен використовуватися у лікуванні хворих на ВКЛ, хоча механізм дії ІФН α при ВКЛ не зовсім ясний. В окремих дослідженнях показано, що ІФН α сприяє зростанню активності НК-клітин, низької у хворих на ВКЛ [4], підвищує знижений вміст ІЛ-6 [12], індукує диференціацію волосистих клітин у форму, менш чутливу до дії ендогенних ростових факторів [18]. Не виключена його пряма цитостатична дія на ВК.

У представлених хворих повна клініко-гематологічна ремісія в результаті первинного лікування ІФН α наступила лише у трьох хворих після цілорічного лікування, проте часткова ремісія виникла у більшості хворих. При періодичній підтримувальній терапії ІФН α часткову ремісію вдається підтримувати протягом років при повній компенсації хворих. Проведення запропонованого нами двохетапного методу лікування ВКЛ (ІФН α + кладрибін) дозволяє підвищити ефективність лікування хворих, уникнути тяжких ускладнень, насамперед інфекційних, що виникають у процесі лікування кладрибіном. ІФН α виявився ефективним у хворих при рецидиві хвороби після спленектомії, а також після попередньо проведеного курсу кладрибіну.

ВИСНОВКИ

Інтерферон α як лікування першої лінії рекомендується призначати хворим старшої вікової групи, за наявності протипоказань до хіміотерапії або недоступності аналогів пуринів.

Хворим, діагноз у яких встановлено на пізніх стадіях і хвороба перебігає з анемією, значною грануло- та тромбоцитопенією, доцільно почати лікування інтерфероном α , а при поліпшенні загального стану та показників крові, проводити курс кладрибіном.

Лікування препаратами інтерферону α показане хворим, резистентним до кладрибіну, при рецидиві хвороби після попереднього лікування кладрибіном, а також після спленектомії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Виговська Я.І., Логінський В.Є., Масляк З.В. та інші.* Ефективність лікування 2-хлордезоксиденозином хворих на волосистоклітинну лейкоїду. Укр. журнал гематології та трансфузіології 2008; 3(8): 40–44.
2. *Chadha P., Paremker A.W., Mendiratta, et al.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005; 106: 241–246.
3. *Cheson B., Sorensen J., Vena D., et al.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chloro-deoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer

- Institute: A report of 979 patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3007–3015.
4. Foon K., Maluish A., Abrahms P., et al. Recombinant leukocyte A interferon therapy for advanced hairy cell leukemia. *Am. J. Med.* 1986; 80: 351–356.
 5. Gidron A., Tallman M. 2CdA in the treatment of hairy cell leukemia: a review of long-term follow-up. *Leukemia, Lymphoma* 2006; 47(11): 2301–2307.
 6. Golomb H., Ratain M., Fefer A., et al. Randomized study of the duration of treatment with interferon alfa-2b in patients with hairy cell leukemia. *N. Natl. Cancer Inst.* 1988; 80: 369–373.
 7. Hakimian D., Tallman M., Kiley C., Peterson L. Detection of minimal residual disease by immunostaining of bone marrow biopsies after 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 1993; 82: 1978–1802.
 8. Konwalinka G., Schirmer M., Hilbe W., et al. Minimal residual disease in hairy cell leukemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood cells, Molecules, and Diseases* 1995; 21: 142–151.
 9. Lauria F., Rondelli D., Zinzani P., et al. Long-lasting complete remission in patients treated with 2-CdA: A 5-year survey. *Leukemia* 1997; 11: 629–632.
 10. Quesada J., Reuben J., Manning J., et al. Alpha interferon for the induction of remission in hairy cell leukemia. *New England J. Med.* 1984; 310: 15–18.
 11. Rai K., Davey F., Peterson B., et al. Recombinant alpha-2b interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia: long-term follow-up results of a study by the Cancer and Leukemia Group B. *Leukemia* 1995; 9: 1116–1120.
 12. Schwarzmeier J., Hilgarth M., Nguyen S., et al. Inadequate production of hematopoietic growth factors in hairy cell leukemia: up-regulation of interleukin-6 by recombinant IFN-alpha *in vitro*. *Cancer Res* 1996; 56: 4679–4685.
 13. Sigal D., Sharpe R., Burian C., Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine. *Blood* 2010; 115: 1893–1896.
 14. Spielberger R., Mick R., Ratain M., Golomb H. Interferon treatment for hairy cell leukemia: an update on a cohort of 69 patients treated from 1983 to 1986. *Leuk. Lymph.* 1994; 14(1): 89–93.
 15. Tallman M., Hakimian D., Rademaker A., et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 1996; 88: 1954–1959.
 16. Tallman M., Hakimian D., Hoffman M., et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. In “Advances in Blood Disorders” 2000; 5: 171–179.
 17. Thompson J., Ferer A. Interferon in the treatment of hairy cell leukemia. *Cancer* 1987; 59: 605–609.
 18. Vedantham S., Gamliel H., Golomb H. Mechanism of action in hairy cell leukemia: a model of effective cancer biotherapy. *Cancer Res* 1992; 52: 1056–1066.

19. Zinzani P.R., Tani M., Marci E., et al. Long-term follow-up of front line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Hematologica* 2004; 89: 309–313.

ИНТЕРФЕРОН А В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Выговская Я.И., Масляк З.В., Пеленьо Н.В., Шалай О.А., Выговская О.Я., Евстахевич Ю.Л., Логинский В.Е.

Резюме. Представлены результаты лечения интерфероном α (ИФН α) 30 больных волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ). Определены показания к назначению ИФН α: как препарат первой линии терапии ИФН α следует назначать больным преклонного возраста, при наличии противопоказаний к химиотерапии и при отсутствии пуриновых аналогов. Целесообразно начинать лечение ИФН α крайне тяжелых больных со значительной цитопенией, а после улучшения состояния больных проводить курс кладрибином. Лечение ИФН α показано больным, резистентным к кладрибину, при рецидиве болезни после лечения кладрибином, а также после спленектомии.

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, интерферон α, кладрибин, спленектомия

INTERFERON-A IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA

Vyhovska Y., Maslyak Z., Pelenyo N., Shalay O., Vyhovska O., Yevstakhevich Y., Loginsky V.

Summary: The data presented describe application of interferon-α (IFN-α) in 30 patients with hairy cell leukemia (HCL). Indications for IFN-α were determined as follows: IFN-α administered frontline is suggested for elderly patients, in the presence of contraindications to chemotherapy and in case when purine analogues are not available. IFN-α treatment should also be applied for patients in bad condition with significant cytopenia, with subsequent use of 2-CdA after patient's condition is improved. IFN-α treatment is indicated for patients resistant to 2-CdA, with a relapse of disease after previous 2-CdA treatment, and after splenectomy.

Key words: hairy cell leukemia, interferon α, 2-chlorodeoxyadenosine, splenectomy

Адреса для листування:

Виговська Я.І.

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України
м. Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Надійшла 05.07.2011

УДК: 576.312.36+616.155.392.-037-071

Зотова О.В.¹, Лук'янова А.С.¹,
Вальчук М.О.¹, Кароль Ю.С.²,
Горон Н.Ю.², Басова О.О.²,
Мишаріна Ж.А.³, Пеньковська-
Греля Б.⁴, Логінський В.Є.¹

¹ДУ «Інститут патології крові та
трансфузійної медицини
АМН України» (Львів);

²Комунальна 5 міська клінічна
лікарня (Львів);

³ДУ «Науковий цент радіаційної
медицини АМН України» (Київ);

⁴Онкологічний центр – Інститут
ім. М. Склодовської-Кюрі (Варшава,
Польща)

Ключові слова: гостра мієлоїдна
лейкемія, гостра лімфобластна
лейкемія, каріотип, цитогенетич-
на аберація, прогноз.

ВСТУП

Гострі лейкемії (ГЛ) – гетерогенна група клональних злоякісних процесів гемопоетичної або лімфоїдної тканини, які характеризуються неконтрольованою проліферацією, зупинкою диференціації і нагромадженням у кістковому мозку та периферичній крові незрілих клітин-попередників. Ці злоякісні клітини (бласти) поступово заміщують та гальмують ріст і дозрівання нормальних клітин-попередників гемопоезу та завдяки здатності мігрувати інфільтрують різноманітні органи і тканини. Ключова подія у розвитку ГЛ – перебудови геному клітин-попередників, внаслідок чого на молекулярному рівні настає порушення контролю клітинного циклу, процесів транскрипції та трансляції основних білків-регуляторів [2].

Щораз важливішу роль у дослідженні хворих на ГЛ набувають цитогенетичні методи, що зумовлено важливим діагностичним та прогностичним значенням спектру генетичних перебудов при цих недугах. За прогностичним значенням аналізу каріотипу виділяють три основні категорії ГЛ. Перша категорія включає лейкемії із сприятливим клінічним прогнозом. До цієї категорії відносять випадки гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) із збалансованими хромосомними абераціями – t(8;21), t(15;17), inv(16)/t(16;16) та випадки гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) з del(9p), t(12;21), масивною гіперплоїдією (>50 хромосом). Друга категорія об'єднала ГЛ з несприятливими факторами прогнозу – такими хромосомними аномаліями, як утрата чи

ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ АБЕРАЦІЙ ПРИ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЯХ У ДОРОСЛИХ

Резюме. Цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку та/або периферичної крові проведено у 21 хворого на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) та у 10 хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ). Цитогенетичні аномалії різного характеру виявлено у 10 (48%) хворих на ГМЛ та 7 (70%) хворих на ГЛЛ. З урахуванням аналізу каріотипу хворих класифіковано на три групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами, група середнього ризику без прогностично значущих маркерів та група з сприятливими факторами прогнозу. Цитогенетичні методи повинні бути включені у стандарти обстеження хворих на гострі лейкемії.

додаткові копії хромосом, делеції, транслокації та множинні перебудови каріотипу (≥ 3) (моносомія 5 і 7; делеція 5q і 7q, 3q- при ГМЛ; гіподиплоїдія, наявність Ph-хромосоми, t(4;11), t(8;14) при ГЛЛ; перебудови 11q, 17p, множинні хромосомні аномалії при обох типах ГЛ). Решту пацієнтів з нормальним каріотипом або з іншими хромосомними абераціями, які не мають прогностично значущих цитогенетичних маркерів, віднесено до категорії проміжного ризику [3, 5, 7, 16].

МЕТОЮ РОБОТИ

була оцінка діагностичного і прогностичного значення змін каріотипу у хворих на ГЛ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитогенетичні дослідження злоякісних клітин проведено у 21 хворого на ГМЛ та у 10 хворих на ГЛЛ, діагноз у яких встановлено на основі клініко-гематологічних, цитологічних та імунофенотипових досліджень. Обстежено пацієнтів віком від 18 до 83 років (медіана – 47,6 років), серед них 17 чоловіків і 14 жінок. Хворих на ГМЛ розділено на варіанти за класифікацією FAB: M0 (2 пацієнти), M1 (3), M2 (3), M3 (5), M4 (5), M6 (3 випадки). У свою чергу, при ГЛЛ виділено В-клітинну (7 хворих), Т-клітинну (2) та біфенотипову (1 пацієнт) ГЛ.

Зразки бластних клітин від хворих отримували шляхом аспіраційної біопсії кісткового мозку (КМ) та під час венепункції. Використовували загальноприйнятий метод 24- та 48-годинного культивування клітин КМ та/або периферичної крові *in vitro*. Обробку клітин проводили за загальноприйнятою

методикою, яка включала дію колхіцину, гіпотонізацію, фіксацію і приготування препаратів. Аналіз метафазних хромосом проводили із застосуванням G-методики диференційного забарвлення фарбою Райта [1, 17, 22]. Забарвлені препарати аналізували при збільшенні $\times 1000$ під світловим мікроскопом Olympus BX41 (Olympus, Японія) у лабораторії імуноцитології та генетики пухлин крові ДУ «ПКТМ АМНУ» з використанням системи для хромосомного аналізу CytoVision (Applied Imaging, Великобританія). Проводили аналіз не менше 10 метафазних пластинок. Лише в одному випадках було проведено дослідження меншої кількості метафаз внаслідок низької мітотичної активності пухлинних клітин. При аналізі та описі каріотипу дотримувались критеріїв *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* – ISCN, 2009 [20].

У частині випадків мітози були відсутні або ж їх якість незадовільна. За відсутності придатних до аналізу метафазних пластинок додатково застосували метод флюоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) з відповідними мітками. Підготовку препаратів та процедуру гібридизації здійснювали за Pinkel et al. [18] з урахуванням рекомендацій виробника мітки. Аналізували не менше 200 клітин. Дослідження FISH проводили в ДУ «НЦРМ АМНУ» та в Онкологічному центрі – Інституті ім. М. Складовської - Кюрі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів цитогенетичних досліджень проведено окремо у двох групах хворих залежно від типу ГЛ (табл. 1 і 2).

Перша група включала 21 хворого на ГМЛ (табл. 1). В цій групі аномальний каріотип виявлено у 8 (38%) випадках. У 2 хворих придатних для аналізу метафазних пластинок не отримано, однак дослідження FISH показало наявність химерного гена *PML/RARa*. Загалом, у 10 (48%) з 21 пацієнта з ГМЛ спостерігали різного характеру цитогенетичні перебудови. Серед них в одній хворій встановлено наявність множинних змін каріотипу, ще в іншій – двох перебудов

у каріотипі та у 8 – однієї перебудови. У зразках, отриманих від 11 (52%) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін.

У хворій № 1 відзначено делецію довгого плеча 5 хромосоми *del(5)(q11q22)*, яка супроводжувалась втратою 6q, трисомією 8 та кількома маркерними хромосомами (1–3) невстановленого походження. У хворій № 2 виявлено два клони клітин із змінами 17 хромосоми – делецією короткого плеча *del(17)(p11)* та ізохромосомою *i(17)(q11)*, яка водночас супроводжувалась втратою нормальної копії 17. Додатково у двох згаданих пацієнтів проведено дослідження FISH на наявність генів *BCR/ABL* та *PML/RARa* і отримано негативний результат. У хворій № 5 з вторинною ГМЛ, трансформованою з МДС, спостерігали клон клітин з делецією короткого плеча 5 хромосоми *del(5)(p13)* та клон з додатковим матеріалом на короткому плечі 14 хромосоми *add(14)(p13)*. У решти пацієнтів показано наявність ізольованих змін каріотипу, а саме: делеції довгого плеча 5 хромосоми *del(5)(q31q35)* (№ 3), моносомії 7 хромосоми (№ 4; рис. 1А), додаткового матеріалу невстановленого походження на довгому плечі 7 хромосоми *add(7)(q31–32)* (№ 6), трисомії 8 хромосоми (№ 7).

Таблиця 1

Результати цитогенетичних досліджень бластних клітин у хворих на ГМЛ

№	Вік (р.)	Стать	Варіант ГМЛ	Каріотип	Дослідження FISH
1	83	Ж.	ГМЛ М3	45~49,XX,+del(5)(q11q22),del6(q17?5q27?3),+8,+1~3mar[cp14]/47,XX,+del(5)(q11q22)[5]/46,XX[1]	<i>BCR/ABL</i> (-) <i>PML/RARa</i> (-)
2	41	Ж.	ГМЛ М4	46,XX,del(17)(p11)[5]/45,XX,-17,i(17)(q11)[1]/46,XX[14]	<i>BCR/ABL</i> (-) <i>PML/RARa</i> (-)
3	53	Ч.	ГМЛ М1	46,XY,del(5)(q31q35)[20]	Не проводили
4	74	Ж.	ГМЛ М4	45,XX,-7[10]	Не проводили
5	52	Ж.	ГМЛ М6	46,XX,del(5)(p13)[2]/46,XX,add(14)(p13)[3]/46,XX[15]	Не проводили
6	22	Ч.	ГМЛ М1	46,XY,add(7)(q31-32)[12]	Не проводили
7	37	Ч.	ГМЛ М0	47,XY,+8[14]	Не проводили
8	18	Ж.	ГМЛ М3	46,XX,t(15;17)(q22;q21)[10]	<i>PML/RARa</i> (+)
9	18	Ж.	ГМЛ М3	Відсутні метафази	<i>PML/RARa</i> (+)
10	40	Ж.	ГМЛ М3	Відсутні метафази	<i>PML/RARa</i> (+)
11	60	Ч.	ГМЛ М6	46,XY[16]	<i>CBFB/MYH11</i> (-)
12	66	Ч.	ГМЛ М0	46,XY[14]	Не проводили
13	53	Ч.	ГМЛ М1	46,XY[23]	Не проводили
14	45	Ч.	ГМЛ М2	46,XY[20]	Не проводили
15	69	Ж.	ГМЛ М2	46,XX[20]	Не проводили
16	47	Ч.	ГМЛ М2	46,XY[20]	Не проводили
17	39	Ч.	ГМЛ М3	46,XY[20]	Не проводили
18	63	Ч.	ГМЛ М4	46,XY[20]	Не проводили
19	80	Ч.	ГМЛ М4	46,XY[7]	Не проводили
20	26	Ж.	ГМЛ М4	46,XX[20]	Не проводили
21	68	Ч.	ГМЛ М6	46,XY[20]	Не проводили

Таблиця 2

Результати цитогенетичних досліджень бластних клітин у хворих на ГЛЛ

№	Вік (р.)	Стать	Варіант ГЛЛ	Каріотип	Дослідження FISH
1	50	Ж.	В-ГЛЛ	48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[10]/46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[4]	Не проводили
2	36	Ж.	Т-ГЛЛ	48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[9]/46,XX[11]	Не проводили
3	45	Ч.	В-ГЛЛ	Відсутні метафази	<i>BCR/ABL</i> (+) (79%)
4	23	Ж.	В-ГЛЛ	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[5]/46,XX[9]	Не проводили
5	82	Ч.	В-ГЛЛ	77,XY,+X,+Y,+1,+2,+3,t(4;11)(q21;q23)x2,+5,+6,+7,+8,+9,+10,+12,+13,+13,+14,+15,+16,+16,+17,+17,+18,+18,+19,+19,+20,+20,+21,+21,+22,+22[20]	Не проводили
6	36	Ч	В-ГЛЛ	46~48,XY,-4,+8,-14,-17,+22,+mar1,+mar2[cp20]	Додаткова копія гена <i>C-MYC</i> (36%). Перебудови гена <i>MLL</i> відсутні
7	23	Ч.	Т-ГЛЛ	46,XY,del(1)(q21),der(1)(p3?2>q44:p3?2pter),der(3)(?::3p1?3>3q2?7),der(16)t(1;16)(q21;p1?3)del(16)(q12)[19]/46,XY[3]	Не проводили
8	37	Ж.	В-ГЛЛ	46,XX[21]	Не проводили
9	40	Ж.	В-ГЛЛ	46,XX[20]	Не проводили
10	51	Ч.	Т-/В-ГЛЛ	46,XY[23]	Не проводили

новлено у 7 (70%) хворих: серед них у 5 випадках виявлено множинні зміни каріотипу, в 2 – одна перебудова в каріотипі. Жодних цитогенетично видимих змін не зареєстровано у зразках, отриманих від 3 (30%) хворих.

Найбільш частим типом аберації при ГЛЛ була філадельфійська (Ph) хромосома, утворена внаслідок транслокації t(9;22) (q34;q11). Вона виявлена у 3 хворих, а це становить 30% випадків ГЛЛ із змінами каріотипу. У одного пацієнта (№ 3) у зв'язку з відсутністю метафазних пластинок проведено лише дослідження FISH на наявність гена

У хворій № 8 у каріотипі виявлено транслокацію t(15;17)(q22;q21), яка була підтверджена дослідженням FISH. У двох наступних випадках (№ 9 і № 10) у зв'язку з відсутністю придатних для аналізу метафазних пластинок застосовано лише дослідження FISH на наявність химерного гена *PML/RARa* і отримано позитивний результат.

В 11 пацієнтів (№№ 11–21) визначено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін. Додатково в одного з цих хворих (№ 11) у зв'язку з підозрою інверсії 16 хромосоми застосовано метод FISH для виявлення «прихованих» перебудов гена *MYH11* і стверджено їх відсутність.

У другу групу увійшло 10 хворих на ГЛЛ (табл. 2). Цитогенетичні аномалії різного характеру вста-

BCR/ABL, тому достовірно стверджувати відсутність інших перебудов у цьому випадку не можна. У двох хворих (№ 1 і № 2), крім філадельфійської хромосоми, виявлено додаткові зміни – трисомію 8 та додаткову копію Ph-хромосоми. Транслокацію t(4;11) (q21;q23) стверджено у двох пацієнтів. В одному випадку (хвора № 4) це була єдина зміна, у другому (№ 5) – вона входила до складу комплексного гіперплоїдного каріотипу (77 хромосом).

Ще в двох пацієнтів встановлено наявність множинних структурних та кількісних перебудов каріотипу. В першого хворого (№ 6) у зв'язку з відсутністю метафазних пластинок спочатку при діагностиці ГЛЛ проведено лише дослідження FISH для виявлення «прихованих» перебудов генів *MLL* та *MYC*.

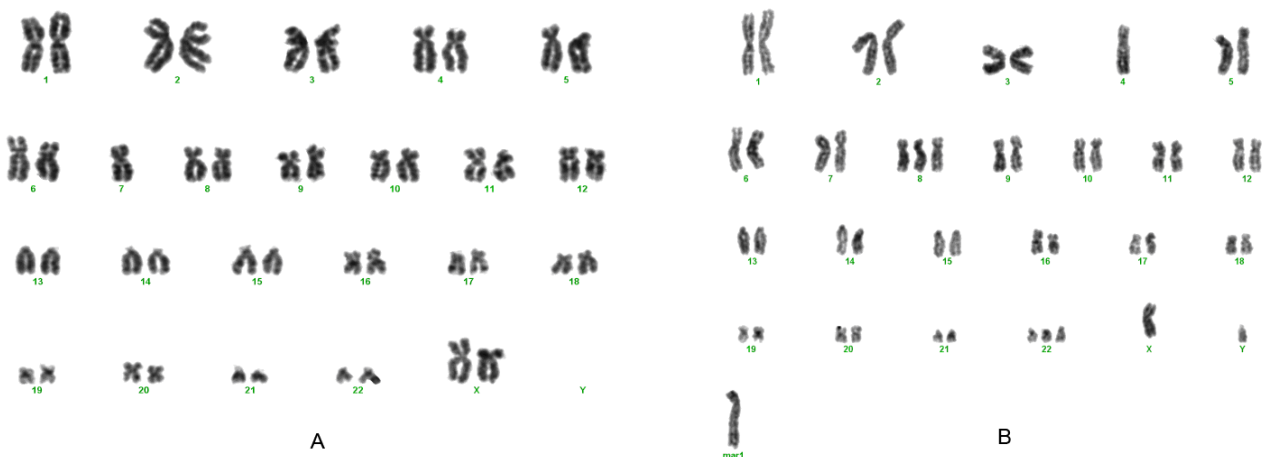


Рис. 1. Каріотип хворих на гостру лейкемію: А (ГМЛ; хвора № 4) – 45,XX,-7; Б (ГЛЛ; хворий № 6) – 48,XY,-4,+8,+22,+mar1

У 36% досліджених клітин спостерігали додаткову копію гена *C-MYC*, що свідчить про можливу трисомію 8 хромосоми. При повторному цитогенетичному дослідженні виявили численні зміни каріотипу – моносомії 4, 14 та 17 хромосом, трисомії 8 та 22, дві маркерні хромосоми невстановленого походження (рис. 2Б). В другого хворого (№ 7) визначили наявність структурних змін 1, 3 та 16 хромосом.

В інших 3 хворих на ГЛЛ (№№ 8–10) виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін.

Сучасна діагностика ГЛ включає декілька етапів. Перший етап діагностики – встановлення самого факту наявності у хворого ГЛ на основі цитологічного дослідження мазків периферичної крові та/або аспіратів КМ. Виявлення в препаратах крові або кісткового мозку більше ніж 20% бластів дозволяє припустити наявність ГЛ. Диференціальна діагностика проводиться для виключення хвороб і станів, що супроводжуються збільшенням кількості бластів в крові або КМ (лейкемоїдні реакції; мієлодиспластичний синдром, бластна криза хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), злоякісні лімфоми з лейкемізацією). Другий етап діагностики – розподіл лейкемій на типи за лінійною приналежністю бластів: ГМЛ, ГЛЛ та рідкісні гострі змішано-лінійні (біфенотипові і білінійні) лейкемії. Для цього, крім цитологічного, необхідні цитохімічні та імунофенотипові дослідження клітин периферичної крові/КМ. Останній етап – виділення варіантів ГЛ, яким властиві характерні (повторні; гесигент) генетичні аномалії, з певним прогнозом і особливостями терапії. Вони передбачені новою класифікацією ГЛ (ВООЗ, 2008), а їх ідентифікація вимагає інтегративного підходу до діагностики ГЛ [6]. Таким чином, сучасна діагностика ГЛ повинна обов'язково включати, поряд з цитоморфологічною, цитохімічною та імунофенотиповою характеристикою бластів, також і дослідження цитогенетичних та молекулярно-генетичних ознак цих клітин. Сукупність цих методів дозволяє не тільки індивідуалізувати лікування відповідно до прогностичних факторів ризику, але й є основою для розуміння біологічної природи і патогенезу ГЛ [2, 9].

Визначення специфічних цитогенетичних аномалій злоякісних клітин набуває щораз більшого діагностичного і прогностичного значення при ГЛ. На підставі дослідження каріотипу хворого встановлюється варіант ГЛ відповідно до класифікації ВООЗ (2008), група ризику перебігу хвороби, а також підбирається ефективна схема лікування. Однак нерідко існують випадки субмікроскопічних перебудов, які не викликають змін морфології хромосом і, отже, не виявляються стандартним цитогенетичним методом. Тому, крім обов'язкового

аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати дослідження FISH, а також полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення «прихованих» перебудов.

За повідомленнями літератури у 80 – 90% хворих на ГМЛ при цитогенетичному дослідженні злоякісних клітин виявляють клональні хромосомні перебудови [3]. Слід зазначити, що в дослідній групі (21 хворий) аномалії каріотипу спостерігали у 48 % хворих на ГМЛ, і цей показник нижчий за дані літератури, що може бути наслідком малої вибірки обстежених пацієнтів.

Отримані результати цитогенетичного аналізу дозволили розподілити пацієнтів з ГМЛ на три групи ризику перебігу хвороби. Перша група – пацієнти з прогностично несприятливими цитогенетичними маркерами – включала 4 випадки (№№ 1–4). В цю групу увійшла хвора № 1, у якої виявлено комплексний каріотип (≥ 3 аберацій) і до того ж встановлено наявність делеції 5q. Прогностично несприятлива *del(5q)* виявлена також у хворого № 3, а у хворої № 4 стверджено моносомію 7. Делеція 17p (хвора № 2) не вважається класичним чинником негативного прогнозу, однак втрата гена *p53* – завжди погана ознака. З літератури відомо, що наявність у хворих на ГМЛ таких змін передбачає несприятливий перебіг хвороби [3, 11], що збігається з нашими результатами. Так, з 3 із 4 представлених хворих на ГМЛ з несприятливими цитогенетичними маркерами не досягали повної ремісії, медіана їх виживання не перевищувала 12 міс. У пацієнта № 3 з виявленою ізольованою *del(5q)*, успішно проведено алотрансплантацію кісткового мозку, і на цей час він перебуває у повній ремісії на спостереженні.

Друга група – 13 пацієнтів, у яких не було виявлено прогностично значущих цитогенетичних маркерів. Це група з середнім або нез'ясованим прогнозом. До її складу увійшли хворі на ГМЛ з: трисомією 8 (№ 7), іншими нетиповими хромосомними абераціями (*del(5p)*, № 5; *add(7q)*, № 6) та з нормальним каріотипом (11 випадків). Щодо трисомії 8, то її наявність прогнозує високу вірогідність резистентності до хіміотерапії [14]. Хворі другої групи характеризувались різними клініко-гематологічними показниками, перебігом хвороби та по-різному відповідали на цитостатичну терапію. Це пов'язано з тим, що субмікроскопічні перебудови, які не викликають змін морфології хромосом, можуть мати важливе прогностичне значення. В останні роки продемонстровано, що мутації генів *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*, тандемні повтори гена *MLL* у хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом змінюють прогноз хвороби на несприятливий [12, 21], а наявність мутацій гена *NPM* – визначає чутливість до хіміотерапії та відносно сприятливий прогноз [10, 13].

До останньої групи включено пацієнтів з прогностично сприятливими цитогенетичними маркерами (3 випадки). У цих трьох хворих виявлено транслокацію $t(15;17)$, яка прирівнюється до злиття гена *PML/RAR α* . Транслокація $t(15;17)$ та відповідні химерні гени *PML/RAR α* і *RAR α /PML* строго специфічні для гострої промієлоцитарної лейкемії (ГПЛ, М3) і виявляються у 90% усіх хворих на ГПЛ [8]. Відкриття цільової дії диференціовального агента – повної *транс*-ретиноївої кислоти (АТРА) стало ключовою подією у лікуванні ГПЛ, яку до того вважали фатальною хворобою. Використання АТРА значно поліпшило результати лікування ГПЛ: в 70 – 90% випадків вдається досягнути багаторічної ремісії [4].

Всього у нашому дослідженні проаналізовано каріотип 5 пацієнтів з ГМЛ М3. У 3 випадках встановлено наявність транслокації $t(15;17)$. У 2 випадках наявність $t(15;17)$ не підтверджено. Обидва хворі на ГПЛ без $t(15;17)$ та одна хвора з $t(15;17)$ характеризувались тяжким перебігом хвороби і, незважаючи на інтенсивну хіміотерапію, померли. Дві пацієнтки з $t(15;17)$ швидко увійшли в ремісію після застосування препарату АТРА з довготривалим періодом безрецидивного виживання (80 міс. та 24 міс.), що збігається з даними літератури щодо сприятливості такої перебудови.

Крім $t(15;17)$, до прогностично сприятливих також відносять ГМЛ з $t(8;21)$ та $inv(16)/t(16;16)$. Транслокація $t(8;21)$ – одна з найчастіших специфічних перебудов, її виявляють приблизно у 20% дорослих з ГМЛ М2. Внаслідок цієї транслокації утворюється химерний ген *AML1/ETO* [15]. Перебудови $inv(16)$ та $t(16;16)$ зумовлюють утворення химерного гена *CBFB/MYH11*. Ці аномалії специфічні для ГМЛ М4 і спостерігаються у 40% хворих на цей варіант ГМЛ [8]. Ми дослідили каріотип 3 хворих на ГМЛ М2 та 5 хворих на ГМЛ М4, однак ні $t(8;21)$, ні $inv(16)/t(16;16)$ не було виявлено. Такий результат можна пояснити невеликою кількістю обстежених пацієнтів.

У хворих на ГЛЛ, за даними літератури, цитогенетичні дослідження злоякісних клітин дозволяють виявити клональні хромосомні перебудови в 60–85%. У частині (10–20%) випадків ГЛЛ мітози відсутні або ж їх якість незадовільна. Особливо важко інтерпретувати цитогенетичне дослідження при масивній гіперплоїдії у зв'язку з поганим розкладом і взаємним накладанням хромосом [3]. В обстеженій групі хворих на ГЛЛ частота хромосомних перебудов становила 70%, що збігається з повідомленнями літератури.

Серед пацієнтів з ГЛЛ також виділено три групи ризику. До першої групи хворих з прогностично несприятливими цитогенетичними маркерами вклю-

чено 7 випадків. До цієї групи увійшло троє пацієнтів з філадельфійською (Ph) хромосомою, причому у хворих № 1 та № 2, крім Ph-хромосоми, виявлено додаткові зміни каріотипу. Пацієнтів з Ph-хромосомою можна віднести до підгрупи з найгіршим прогнозом перебігу хвороби. Ph-хромосома, утворена внаслідок транслокації $t(9;22)$, виявляється у 15-30% усіх хворих на ГЛЛ. Внаслідок цієї транслокації утворюється химерний ген *BCR/ABL*, білковий продукт якого відіграє ключову роль в патогенезі, як і ХМЛ, так і Ph-позитивних ГЛ [3]. Іншу прогностично несприятливу транслокацію $t(4;11)$ констатували у двох випадках ГЛЛ. Ще двоє пацієнтів характеризувались множинними цитогенетичними змінами каріотипу, що теж є поганою ознакою [3]. Медіана виживання 5 із 7 обстежених хворих на ГЛЛ з несприятливими цитогенетичними маркерами не перевищувала 12 міс. Дві пацієнтки (одна з $t(4;11)$, друга з Ph-хромосомою) на цей час продовжують лікування.

До другої групи увійшли хворі на ГЛЛ з нормальним каріотипом (3 випадки). Це група пацієнтів з середнім або нез'ясованим прогнозом. Літературні дані щодо прогностичного значення нормального каріотипу та рідкісних перебудов у хворих на ГЛЛ суперечливі [3]. Як і у випадку з ГМЛ, результати лікування цих хворих значно відрізняються один від одного, що співпадає з нашими спостереженнями і потребує подальшого вивчення.

Ми не виявили випадків ГЛЛ з прогностично сприятливими цитогенетичними маркерами. Хоча у хворого № 5 встановлено наявність масивної гіперплоїдії (77 хромосом), але вона водночас супроводжувалась прогностично несприятливою $t(4;11)$. Як відомо, масивна гіперплоїдія є фактором сприятливого прогнозу ГЛЛ. Однак виявлення прогностично несприятливих структурних перебудов у складі гіперплоїдного каріотипу значно погіршує прогноз перебігу хвороби [19], що узгоджується з нашим спостереженням. У пацієнта № 5 з масивною гіперплоїдією та транслокацією $t(4;11)$ ГЛЛ мала агресивний перебіг і, незважаючи на інтенсивну цитостатичну терапію, через 2 міс. він помер.

ВИСНОВКИ

1. Цитогенетичні дослідження дозволили виявити асоційовані з ГМЛ цитогенетичні аномалії, які включали $del(5q)$, $del(6q)$, -7, +8, $t(15;17)$, $del(17p)$ та ін., у 48% хворих на ГМЛ.

2. Частота цитогенетичних перебудов, асоційованих з ГЛЛ – $t(4;11)$, +8, $t(9;22)$, гіперплоїдія та ін., становила 70% серед хворих на ГЛЛ.

3. На основі аналізу каріотипу хворих на ГЛ класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами ($del(5q)$, $del(17p)$, -7 при ГМЛ; $t(9;22)$, $t(4;11)$ при ГЛЛ; комплексний каріотип при обох типах ГЛ),

група середнього ризику без прогностично значущих маркерів та група із сприятливими факторами прогнозу (t(15;17) при ГМЛ). Розподіл пацієнтів на прогностичні групи дозволяє підібрати найоптимальнішу тактику їх лікування.

4. Встановлено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження для діагностики та прогнозування перебігу ГЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів обстеження хворих на ГЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини (методичні рекомендації). Київ, 2003. 24с.
2. Моисеев С.И. Современные принципы диагностики и лечения острых лейкозов. Санкт-Петербург, 2004. 57с.
3. Олышанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. Москва: МЕДпресс-информ, 2006. 122с.
4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Биологические особенности и лечение острого промиелоцитарного лейкоза. Тер. арх. 1998; 7:5–11.
5. Третяк Н.М., Горяінова Н.В., Миронова О.В. та ін. Сучасні погляди на прогнозування перебігу гострої мієлобластної лейкемії. Онкологія 2007; 9(4):292–297.
6. Bain B.J. Leukaemia diagnosis. 4th edn. NJ: Wiley-Blackwell, 2010. 403 p.
7. Medeiros B.C., Othus M., Fang M. et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology. Blood 2010; 116(13):2224–2228.
8. Andersen M.K., Larson R.A., Mauritzson N., et al. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: report from an International Workshop. Gen. Chromosom. Cancer 2002; 33(4):395–400.
9. Bene M.C. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias. Haematologica 2009; 94(7):891–893.
10. Biens M., Ludwig M., Mueller B.U., et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. Clin. Cancer. Res. 2005; 15(4):1416–1424.
11. Breems D.A., Van Putten W.L.J., De Greef G.E. et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. J. Clin. Oncol. 2008; 26(29):4791–4797.
12. Care R.S., Valk P.J., Goodeve A.C. et al. Incidence and prognosis of c-KIT and FLT3 mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukemias. Br. J. Haematol. 2003; 121:775–776.
13. Falini B., Mecucci C., Tiacci E. et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. N. Engl. J. Med. 2005; 352:254–266.
14. Garcia Isidoro M., Tabernero M.D., Najera M.L. Association between trisomy 8 and the immunophenotype of blast cells from acute leukemias secondary to a myelodysplastic syndrome or chronic myeloproliferative disorders. Ann. Hematol. 1997; 74(5):209–214.
15. Linggi B., Muller-Tidow C., van de Locht L. et al. The t(8;21) fusion protein, AML1/ETO, specifically represses the transcription of the p14ARF tumor suppressor in acute myeloid leukemia. Nature Medicine 2002; 8(7):743–750.
16. Mrozek K., Heerema N.A., Bloomfield C.D. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev. 2004; 18:15–36.
17. Pienkowska-Grela B. Analiza cytogenetyczna w nowotworach hematologicznych. (Poradnik). Warszawa, 2004. 59s.
18. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity, fluorescence hybridization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 83:2934–2938.
19. Secker-Walker L.M., Chessels J.M., Stewart E.I. et al. Chromosome and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: a long-term follow-up. Br. J. Haematol. 1989; 72:336–342.
20. Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J. International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN 2009: an international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger, 2009. 138p.
21. Steudel C., Wermke C., Schaich M. et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. Gen. Chromosom. Cancer, 2003; 37:237–251.
22. Wang H.C., Fedoroff S. Banding in human chromosomes treated with trypsin. Nat. New Biol. 1972; 235:52–53.

ДІАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ

Зотова Е.В., Лукьянова А.С., Вальчук М.А., Кароль Ю.С., Горон Н.Ю., Басова О.А., Мишарина Ж.А., Пеньковска-Греля Б., Логинский В.Е.

Резюме. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга и/или периферической крови проведено у 21 больного острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и у 10 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Цитогенетические аномалии различного характера выявлены у 10 (48%) больных ОМЛ и 7 (70%) больных ОЛЛ. С учетом анализа кариотипа больные классифицированы на группы риска: группа больных с неблагоприятными цитогенетическими маркерами, группа среднего риска без значимых маркеров прогноза и группа с благоприятными факторами прогноза. Цитогенетические методы должны быть включены в стандарты обследования больных острыми лейкозами.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, кариотип, цитогенетическая aberrация, прогноз.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOGENETIC ABERRATIONS IN ADULT ACUTE LEUKEMIA

Zotova O.V., Lukyanova A.S., Valchuk M.O., Karol Y.S., Horon N.Y., Basova O.O., Misharina Zh.A., Pienkowska-Grela B., Loginsky V.E.

Summary. A cytogenetic analysis of bone marrow and/or peripheral blood cells from 21 patients with acute myeloid leukemia (AML) and from 10 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) was performed. Cytogenetic abnormalities of various kinds were found in 10 (48%) patients with AML and 7 (70%) patients with ALL. Given the karyotype analysis patients were classified by risk group: the group of patients with unfavorable cytogenetic markers, the average risk group without significant prognostic markers and the group with favorable prognostic

factors. Thus, cytogenetic methods should be included in the standard examination of patients with acute leukemia.

Key words: *acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, karyotype, cytogenetic aberration, prognosis.*

Адреса для листування:

Зотова О.В.

Інститут патології крові та трансфузійної медицини
М. Львів, вул. Генерала Чупринки 45

Надійшла 03.10.2011

УДК 615.38.39+615.373

Перехрестенко П.М.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ

Ключові слова: групи крові, гемо-трансфузії, гемолітичні ускладнення

СУМІСНІСТЬ ТРАНСФУЗІЙНО ЗНАЧИМИХ ЕРИТРОЦИТАРНИХ АНТИГЕНІВ ДОНОРА І РЕЦИПІЄНТА — СТРАТЕГІЧНИЙ НАПРЯМОК ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ГЕМОТРАНСФУЗІЙ

Резюме. У роботі представлені характеристики антигенів еритроцитарних груп крові, які мають важливе значення при переливанні еритроцитомісних середовищ. До трансфузійно значущих відносяться антигени систем АВ0, Резус, Kell, необхідність визначення яких у донора і реципієнта зумовлена їх високою антигенністю і частотою в популяції. До передтрансфузійних тестів необхідно віднести також визначення наявності імунних антитіл, продукованих при попередніх гемотрансфузіях або вагітностей. Дотримання зазначених умов виключає можливість гемолітичних ускладнень.

Серед систем еритроцитарних антигенів, яких, за даними Міжнародного товариства трансфузіологів (ISBT), на сьогодні відкрито і охарактеризовано 35, виділено три системи, які найчастіше стають причиною імунологічної несумісності та гемолітичних ускладнень при гемотрансфузіях і вагітності, через що відносяться до найбільш трансфузійно значимих.

Найстаріша (за часом відкриття) система еритроцитарних антигенів АВ0 має три особливості, які відрізняють її від інших систем, і які вкрай важливо враховувати при підборі донора реципієнту.

Головною її особливістю є наявність природних антитіл ізо типу IgM до відсутнього у даної особи антигена. Так, у осіб групи О(I) відсутні антигени А, В, проте наявні ізогемаглютиніни анти-А, анти-В. У осіб з групою крові А(II) присутні аглютиніни анти-В, з групою В(III) – анти-А аглютиніни. У осіб з IV групою крові, при наявності антигенів АВ, ізогемаглютиніни відсутні.

Таким чином, ізогемаглютиніни анти-А, анти-В є складовою частиною груп крові і підлягають обов'язковому визначенню при ідентифікації групової належності.

Незважаючи на те, що інструкція [1] чітко регламентує порядок визначення груп крові і підкреслює необхідність прямого і зворотного методу, тобто обов'язкового визначення специфічності ізогемаглютининів для підтвердження групи крові, саме зворотний метод з різних причин в деяких випадках не використовується. Це призводить до помилки, яка може мати трагічні наслідки.

Причиною такої ситуації є те, що еритроцитарний антиген А системи АВ0 має біля 15 слабких варіантів, найбільш розповсюджений серед яких антиген А₂ (слабкий), що зустрічається у осіб з групою крові А та АВ в 12% випадків і погано аглютинується ізогемаглютинуючими сироватками групи В [2].

Небезпека помилкового визначення групи крові А₂ А₂В полягає ще і в тому, що при слабкому варіанті А₂ в сироватці крові присутні анти А₁ аглютиніни (екстрааглютиніни) з частотою зустрічальності у осіб А₂ – 2 %, а у осіб А₂В – 30 % [2]. Поява таких екстрааглютининів в сироватці крові і неясна аглютинація еритроцитів в прямому методі може приводити до помилкового трактування групи А₂ та А₂В як 0 або В.

При наявності групи А₂ у реципієнта або у вагітної (породіллі), яка виступає в ролі реципієнта, необхідно переливати еритроцити А₂ або 0; при групі А₂В необхідно переливати еритроцити А₂В, В або 0.

Вкрай низька активність антигенів АВ0 або навіть їх зникнення спостерігається у хворих на лейкоз, онкологічні захворювання, а також у деяких вагітних.

У цих випадках слід враховувати другу важливу особливість антигенної системи АВ0, а саме, присутність антигенної субстанції у двох формах: фіксованій на мембрані еритроцита і розчинній в біологічних рідинах організму, зокрема в слинній рідині, де активність антигенної субстанції, генетично незалежної від фіксованої на еритроцитах, в 300 разів сильніша. [3]

В нашому інституті розроблено методику визначення групи крові в слині при онкогематологічній патології. Така методика використовується і в судово-медичній експертизі.

Існує ще одна (третя) особливість еритроцитарної системи АВ0 – це подібність антигенів навколишнього середовища до структурних компонентів АВН антигенів. Так, багато рослин, мікроорганізмів, тварин мають парціальну або навіть тотальну антигенну подібність. Найбільшу небезпеку становлять такі мікроорганізми як стрептокок, стафілокок, сальмонела тифімуриум, Helicobacter

pylogus [4]. Імунізуючи організм під час інфекційного захворювання, вони викликають утворення відповідних антитіл, які при підборі донора *in vitro* можуть давати несподівану аглютинацію і цим утруднювати підбір.

Враховуючи сказане, існує небезпека невірного визначення групової належності, та, в свою чергу, переливання іншогрупових еритроцитовмісних середовищ через низку вищенаведених факторів. Відомо, що близько половини ранніх гемолітичних посттрансфузійних ускладнень обумовлено саме неспівпаданням груп крові системи АВ0, і уникнути таких небажаних наслідків можна шляхом дотримання інструкцій з визначення груп крові [1].

Антигени системи резус визначалися в СРСР з 50-их рр. минулого століття, вважаючи «резус-фактор» маркером всієї системи. Хоч антигени резус (D, C, E, c, e, C^w, c^w) були відкриті в середині ХХ століття, а на сьогодні їх існує близько 50, в нашій країні через невивчену частоту і імуногенність їм не надавали суттєвого значення при проведенні трансфузій [5].

Таким чином, серед існуючих у кожної людини 5 (у резус-позитивних) або 4 (у резус-негативних) антигенів системи резус присутні т.зв. «мінорні» антигени, що зустрічаються в популяції з меншою частотою, але за силою імуногенності здатні викликати утворення антитіл у реципієнта і цим спричиняти гемолітичні ускладнення при гемотрансфузійній терапії.

Таким високо імуногенним антигеном є мінорний «с» антиген, який входить до фенотипу резус як у резус позитивних (D+), так і резус-негативних (D-) осіб з частотою близько 80%. Отже, 20 % осіб (в перспективі – реципієнтів), що не мають даного мінорного антигену, є групою ризику імунологічної несумісності за цим антигеном. Характерною ознакою антигенів резус є відсутність природних IgM антитіл (на відміну від антигенів системи АВ0!), тобто перша гемотрансфузія (або перша вагітність «с» - негативної жінки «с» позитивним плодом) не викликає явищ несумісності і проходить без явних наслідків. Але повторні гемотрансфузії, які мають у складі еритроцитвмісних середовищ антиген «с», призводять до тяжких гемолітичних ускладнень через імунні IgG антитіла, що продукувались в організмі реципієнта після першої (хоч і давньої, в дитячому віці) гемотрансфузії.

На сьогодні не існує способів специфічного лікування (імунопрофілактики) залежних від «с» антигена резус системи засобів. Стратегічною мірою профілактики такої алоімунізації є передтрансфузійне типування донора і реципієнта за всіма антигенами системи резус, а саме, визначення фенотипу резус, а також скринінг антитіл у реципієнта.

За даними літератури, частота анти-Д-антитіл як вірогідних провокуючих факторів несумісності за антигенами резус складає 80 % серед усіх антитіл, що виявляють в скринінгу під час гемотрансфузій.

Якщо дотримуватись правила виявлення антитіл анти-резус, то ризик несумісності за антигеном D(Rh₀) гемотрансфузії стає незначним, а сучасні технології, що базуються на використанні специфічних моноклональних антитіл, забезпечують стратегію проведення безпечного переливання еритроцитвмісних середовищ.

Імуногенність антигенів резус в убуваючому порядку можна представити як D>c>C>E >C^w>e.

Найбільш антигенним є резус фактор-антиген D(Rh₀). Він зустрічається, за нашими даними, отриманими в ході виконання НДР «Розробити заходи профілактики імунологічних ускладнень при проведенні гемотрансфузійної терапії» за програмою «Здоров'я нації» – у 84,83 %. Мінорний антиген «с» має частоту – 75,64 %; E – 25,64 %; C^w – 5,84 %; e – 91,88 %.

Виходячи із наведених даних, можна вважати необхідним, хоч на сьогодні ще нерегламентованим, визначення повного фенотипу резус у кожного жителя України, що повинно забезпечити стратегію і тактику безпечного переливання еритроцитвмісних середовищ.

До трансфузійно небезпечних відноситься також антиген K системи Kell – високоімуногенний фактор, відкритий ще 1946 року видатними ізосерологами Кумбсом, Мурантом і Рейс. Символ «K» вибрано за ініціальною літерою прізвища жінки (Келлегер), яка народила дитину з гемолітичною хворобою, викликаною антигеном Kell. Цим було доведено його антигенність [3].

На сьогодні відомо близько 30 антигенів даної системи, але найбільше клінічне значення має «K» антиген. Він зустрічається в європейській популяції з частотою 5–12 %, через що привертав до себе мало уваги. Між тим глікопротеїди Kell мають відношення до цинквмісних металопротеїнів і подібність до т.зв. загального білку гострого лімфобластного лейкозу. Це обумовлює близько 5 % випадків післятрансфузійних ускладнень та гемолітичної хвороби новонароджених [6].

Результати наших досліджень свідчать, що частота антигена «K» у жителів м. Києва становить 5,8 %. Особи, негативні за «K» – антигеном, становлять групу ризику алоімунізації, якщо їм буде перелито еритроцити від «K» – позитивного донора.

Особливу небезпеку така гемотрансфузія має для новонароджених, які потребують замінного переливання. Імунна система у них ще недозріла і нездатна виробляти анти-K антитіла, але в міру

розвитку імунне реагування призведе до імунного конфлікту.

Нами розроблено інструкцію з визначення антигенів «К» і алоімунних антитіл, яка опублікована у фаховому журналі [7] та знаходиться на затвердженні в МОЗ України [8].

Підсумовуючи, слід наголосити, що стратегічний напрямок попередження імунологічних ускладнень при проведенні гемотрансфузійної терапії полягає в фенотипуванні еритроцитарних антигенів донора і реципієнта та у проведенні скринінгу антитіл у реципієнта. Основними заходами профілактики алоімунізації новонароджених при замінному переливанні крові (еритроцитів) повинно бути визначення імунних антитіл у породіллі.

ВИСНОВКИ

1. Частота алоімунізації, як і випадки гемолітичних ускладнень при проведенні гемотрансфузій, залежить від поширеності та імуногенності еритроцитарних антигенів систем АВ0, Резус та Kell як найбільш значущих в трансфузіології.

2. Визначення зазначених антигенів, у тому числі і мінорних антигенів системи Резус, у донорів і реципієнтів – основне стратегічне завдання профілактичних заходів, які запобігають випадкам гемолітичних ускладнень.

3. Паралельно із типуванням антигенів еритроцитів необхідно проводити скринінг антитіл у реципієнта при селекції сумісного донора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визначення груп крові за системами АВ0, Резус та імунних антитіл (інструкція). Затверджено наказом МОЗ України від 05.07.1999 р. № 164. Київ, 1999: 48 с.

2. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб: 2004: 188с.

3. Прокоп О., Гёлер В. Группы крови человека. М.: Медицина: 1991: 512с.

4. Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. К.: Здоровья, 1990: 200с.

5. Перехрестенко П.М., Исакова Л.М., Дизик Г.М. и соавт. Переливание крови (история, биологические аспекты, факторы совместимости, осложнения). К.: Здоровья, 2008: 224с.

6. Донсков С.И., Мороков В.А., Дубинкин И.В. Групповые антигены эритроцитов. Концепция совместимости. Руководство для иммуносерологов и трансфузиологов. Москва: 2008: 184с.

7. Перехрестенко П.М., Дизик Г.М., Павлюк Р.П., Лавровська Л.Н. Інструкція. Визначення антигенів еритроцитів системи KEL (ISBT 006) та алоімунізації,

індукованої антигенами КК (проект). Український журнал гематології та трансфузіології 2006; 2: 45–50.

СОВМЕСТИМОСТЬ ТРАНСФУЗИОННО ЗНАЧИМЫХ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА – СТРАТЕГИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ

Перехрестенко П.М.

Резюме. В работе представлены характеристики антигенов эритроцитарных групп крови, имеющих важное значение при переливании эритроцитосодержащих сред. К трансфузионно значимым относятся антигены систем АВ0, Резус, Kell, необходимость определения которых у донора и реципиента обусловлена их высокой антигенностью и частотой в популяции. К предтрансфузионным тестам относится также определение наличия иммунных антител, выработанных при предыдущих гемотрансфузиях или беременности. Соблюдение указанных условий исключает возможность гемолитических осложнений.

Ключевые слова: группы крови, гемотрансфузии, гемолитические осложнения

COMPATIBILITY OF THE TRANSFUSION-IMPORTANT ERYTHROCYTE ANTIGENS OF DONOR AND RECIPIENT IS A STRATEGIC DIRECTION OF GUARANTEE OF THE IMMUNOLOGICAL SAFETY OF HAEMOTRANSFUSIONS

Perekhrestenko P.M.

Summary. The characters of the antigens of the erythrocyte blood groups which are important to the transfusion of erythrocyte-contain environments are given in the article. The antigens of systems АВ0, Rhesus and Kell date to the transfusion-important antigens through it's the high antigen activity and the frequency in population. The definitions of immune antibodies which are produced after previous haemotransfusions or pregnancies date from preliminary tests. The observance of these conditions excludes the possibility of haemolytic complications.

Key words: blood groups, haemotransfusions, haemolytic complications.

Адреса для листування:

Перехрестенко П.М.

04060, м. Київ, вул. Максима Берлінського, 12,
ДУ «ІГТ НАМН У»

т. 440-27-44; факс 440-27-22;

e-mail: igt@in.ua

Надійшла 03.08.2011

УДК : 615.363-614.4-008.8

*Пісоцька Л.А., Никоненко В.О.,
Опрятна Т.О., Кулькіна О.А.,
Григоренко В.С.*

*Дорожна клінічна лікарня
на ст. Дніпропетровськ
Придніпровської залізниці*

Ключові слова: Т-клітинний лімфоцитарний лейкоз, діагностика.

ВИПАДОК РІДКОЇ ФОРМИ Т-КЛІТИННОГО ЛІМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗУ

Резюме. статті подано ретроспективне спостереження за хворим із помірними лімфаденопатією, сплено-, гепатомегалією, вираженим прогресуючим лейкозом у периферійній крові, високим лімфоцитозом у крові та кістковому мозку, синдромом гіперв'язкості. За результатами імунофенотипування встановлена Т-клітинна неходжкінська лімфома. Перебіг захворювання агресивний.

Терміном периферичні Т-клітинні лімфоми (ПТКЛ) визначають пухлини із зрілих (післятимічних) Т-лімфоцитів та НК-кліток (натуральних кілерів) які характеризуються біологічною гетерогенністю і складають біля 15% від усіх лімфом. Незалежно від особливостей свого розвитку і перебігу, за рідким винятком, це агресивні лімфоми з поганим прогнозом [2]. Тому важливим є як можна раніше їх діагностика.

Ураження кісткового мозку (КМ) може спостерігатися при будь-якій морфологічній формі неходжкінських злоякісних лімфом (НЗЛ). При НЗЛ низького ступеню злоякісності (лімфоми з «периферичних» лімфоцитів) частіше первинного ураження КМ складає від 86 до 99 %; в таких випадках картина крові і КМ нагадує класичну форму хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) [2].

Згідно класифікації ВООЗ Т/НК-ЛПХ (лімфопроліферативні хвороби) (2008), до ПТКЛ з лейкомізацією відносять Т-хронічний пролімфоцитарний лейкоз (Т-ПЛЛ) та Т-клітинний лейкоз з великих гранулярних лімфоцитів. [2]. У класифікації REAL (1994) Т-ПЛЛ був вказаним разом з Т-клітинним хронічним лімфолейкозом. За класифікацією ВООЗ (2001) визначають ще Т-клітинну лімфому / лейкоз дорослих (HTLV1+), периферичну Т-клітинну лімфому невизначену [4].

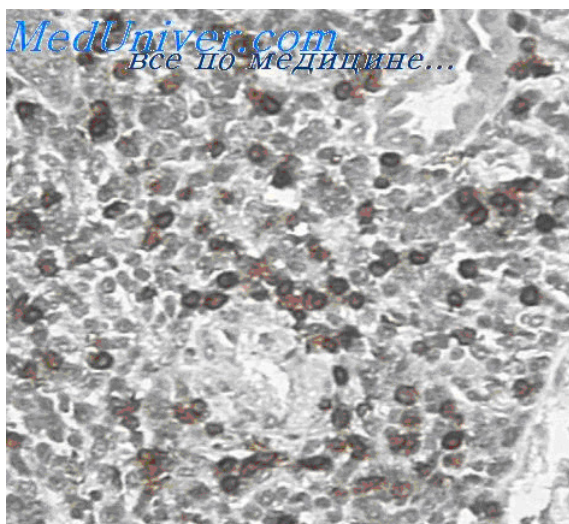
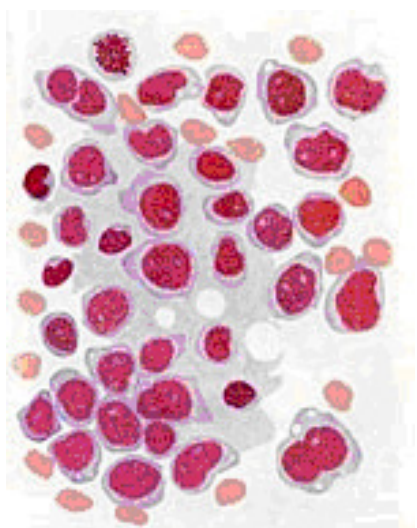
Для проведення диференціальної діагностики наведемо клініко-гематологічні і імунофенотипічні особливості перебігу деяких форм Т-клітинних лімфоїдних пухлин, що близькі до клініко-гематологічних даних нашого пацієнта.

Т-пролімфоцитарний лейкоз є рідкою патологією, вперше був описаний на початку 80-х років ХХ віку. На 1998 р. в літературі відомо лише 135 випадків. Основний контингент хворих з верифікованим діагнозом Т-ПЛЛ – це чоловіки середньої і старшої вікових груп з вираженою гепатоспленомегалією, у 30% випадках із специфічним ураженням шкіри. При лабораторному дослідженні, як правило, спостерігається значний лімфоцитоз, тромбоцитопенія, анемія. Середня кількість

лейкоцитів $350,0 \times 10^9/\text{л}$ при коливанні до $1000,0 \times 10^9/\text{л}$ і навіть вище. Більшість циркулюючих в периферичній крові клітин (80 – 90%) є пролімфоцитами. У 25% випадків зустрічається варіант із малих лімфоцитів. Т-клітинний фенотип мають 20% випадків пролімфоцитарного лейкозу. З них 75% є CD4+, а решта 25% – CD8+, зрідка буває позитивна реакція на обидва антигени. Ці клітини також позитивні на Т-клітинні антигени – CD2, CD3, CD5, CD7 і негативні на TdT та HLA-DR антигени. Захворювання відзначається агресивним перебігом. Спостерігається прогресивне погіршення загального стану хворих, лихоманка, геморагічний синдром, рефрактерність до терапії, коротке виживання [1, 3 – 5].

Периферичні Т-клітинні лімфоми, невизначені (ПТКЛн) складають біля 15% всіх НЗЛ, діагностуються переважно у дорослих. Мають агресивний перебіг. У більшості хворих відзначається ураження лімфатичних вузлів, шкіри, печінки, селезінки та інших органів. Субстратом їх є суміш малих і крупних Т-клітин. Клітини експресують CD3, CD2, CD5, CD7 антигени. У більшості клітин CD4+, але в окремих випадках пухлинні клітини є CD4-, CD8-. За ступенем злоякісності відносяться до агресивних і високо агресивних. Тривалість життя нелікованих хворих налічується місяцями і, навіть, тижнями [1].

Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих – агресивна злоякісна лімфоїдна пухлина, в етіології якої має роль інфікування збудником Т-лімфотропним ретровірусом людини (HTLV1+). Можливо специфічне ураження шкіри. Хвороба є ендемічною для Японії, Карибського басейну та північного сходу Південної Америки. Найбільш часто спостерігається гостра форма, яка починається з високого лейкоцитозу, лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, гіперкальціємії, вогнищ лізису кісток. Середнє виживання менше року. Циркулюючи клітини мають великі ядра, іноді високо поліморфні, невелика кількість кліток бластоїдного типу. Пухлинні клітини експресують Т-клітинні антигени CD2,



Мал. 1. Морфологія клітин крові і кісткового мозку при Т-клітинному лейкозі

CD3, CD5, в більшості випадків визначається CD4+ та CD25+, рідко CD8+. Вони мають HLA-DR антиген і не експресують CD7 [4, 6].

ОПИС ВИПАДКУ

Наводимо ретроспективні данні спостереження хворого Х. 58 років, який поступив на гематологічне ліжко ендокринного відділення клінічної дорожньої лікарні на ст. Дніпропетровськ у грудні 2009 р. у зв'язку з патологічними змінами в аналізі крові.

Захворів місяць тому, лікувався амбулаторно від бронхіту. В анамнезі гіпертонічна хвороба на протязі 8 років. Стан здоров'я погіршився гостро протягом доби. З'явилися загальна слабкість, значна задишка, запаморочення, слабкість у руках, порушення мовлення, температура 37,2-37,8°, збільшення периферичних шийних, підчелюсних, аксиллярних, пахових лімфовузлів (+1 см), задишка, мокротиння зранку, сухість у роті, часте сечовиведення, гепатомегалія (+4 см), спленомегалія (+3 см) В аналізі крові виявлені значний лейкоцитоз (510 × 10⁹/л) з лімфоцитозом (95%), анемія (гемоглобін 103 г/л), тромбоцитопенія (49,1 × 10⁹/л), клітки лейколізу 10 – 12 в п/зору. На фоні, це характерне для хронічного лімфолейкозу.

Морфологічно лімфоцити периферичної крові невеликого і середнього розміру з відносно крупним кругло-овальним ядром, в основному неправильної форми з високим ядерно-цитоплазматичним відношенням. Картина КМ практично ідентична: висока клітинність, гранулопоез звужено, еритропоез практично не представлено, основна маса кліток – змінені лім-

фоцити, як на мал. 1 [7]. Зустрічались лімфоцити з ознаками плазматизації. Мегакаріоцитів мало, з відшнуровкою.

При біохімічному дослідженні крові визначена прогресуюча ниркова недостатність з поліурією, полідипсією. В аналізі сечі протеїнурія (0,33 г/л), помірна лейкоцитурія (12 – 15), велика кількість різних еритроцитів. В аналізі сечі по Нечипоренко значна

лейкоцитурія. Зміни з боку нирок змішаного характеру, як наслідок гіпертонічної хвороби, специфічного лейкемічного процесу, інтоксикації. В протеїнограмі загальний білок в межах норми, дизпротеїнемія. Звертає увагу різко позитивний СРП. В коагулограмі при госпиталізації різко збільшений фібриноген (22,2 – 13,32 г/л), який через тиждень нормалізувався, показники ПП, АВР, АЧТВ були в межах норми.

За даними імунологічного дослідження клітин крові і КМ 45% лейкоцитів (65% клітин лімфоїдного регіону) CD7+,5+,38+,25-,10-,3-,8-. На 25% клітин лімфоїдного регіону CD4+. В ланці CD19+20+ – 2,17%. Заключення: визначені зміни можуть відмічатися при Т-НЗЛ (неходжкінська злоякісна лімфома).

На протязі тижня стан хворого швидко погіршувався, на перший план виступала неврологічна

Ознаки	Наш випадок	Т-ПЛЛ	ПТКЛн	НЗЛ (HTLV1+) (гостра форма)
Клінічні:				
Лімфаденопатія	+	+	+	+
Гепатомегалія	+	+	+	+
Спленомегалія	+	+	+	+
Гіперв'язкість	+	+	-	-
Ураження шкіри	-	+	+	+
Імунодефіцит з ураженням легень	-	-	-	++
Ураження НС	-	-	-	+
Лейкоцитоз вище 500 × 10 ⁹ /л	+	+	-	-
Анемія	+	+	-	-
Тромбоцитопенія	+	+	-	-
Лімфоцитоз >80%	+	+	+	-
Атипічні лімфоцити	-	-	-	+
CD3	-/+	+	+	+
CD4	+	+	+	+
CD5	+	+	+	+
CD7	+	+	+	-
CD8	-/+	-	-	-
HLA-DR	-	-	-	+

симптоматика. Збільшились запаморочення, гальмування свідомості, слабкість в кінцівках, більше правої руки. Неврологом встановлена енцефалопатія складного генезу на фоні інтоксикації, ниркової недостатності, гіпертонічної хвороби, коагулопатії з вестибулярним синдромом, дизартрією.

Рентгенологічно патології в легенях не визначено. При КТ-сканах легень встановлені збільшені паратрахеальні, трахеобронхіальні лімфовузли до 15 мм, множинні конгломерати л/вузлів 13 – 17 мм. За даними КТ голови, доплер магістральних і судин н/кінцівок грубої та гострої патології не визначено. Проведенні заходи дегідратації, лейкоферез, терапія лейкоераном, призначення невролога були неефективними. Протягом тижня збільшувався лейкоцитоз ($812 \times 10^9/\text{л}$), анемія (гемоглобін 84 г/л), тромбоцитопенія ($18,6 \times 10^9/\text{л}$). На фоні зростання загальної інтоксикації в стані сопора-коми хворий помер.

У хворого Х., який був госпиталізований в нашу клініку мали місце ознаки, які дозволяли віднести даний випадок до В-клітинних лімфопроліферативних пухлин з наявністю парапротеїна, а саме ХЛЛ (4 стадія) або хвороби Вальденстрема з секрецією парапротеїну класу М. Характерними для цього були: клінічні дані – лімфаденопатія, сплено-гепатомегалія; лейкоцитоз із значним лімфоцитозом, тромбоцитопенія, анемія, тотальна лімфоцитарна метаплазія КМ, наявність лімфоцитів з плазматизацією. Інші лабораторні дослідження: в протеинограмі - зменшення альфа фракції глобулінів і збільшення гамма фракції, ниркова недостатність з протеїнурією, слабо позитивна реакція на білок Бенс-Джонса у сечі. Однак, для класичного ХЛЛ не було характерним гострий перебіг хвороби, надзвичайно швидкий ріст лейкоцитів і надто високий їх рівень. Для хвороби Вальденстрема характерним, перш за все, є прояви геморагічного синдрому, що не було у нашого пацієнта. Ці розбіжності не дозволяли призначити адекватну терапію до визначення імунофенотипу клітин крові і КМ.

Агресивний перебіг хвороби є характерним для усіх вище описаних форм Т-клітинних лімфопроліферативних захворювань. В таблиці зведені описані ознаки їх в порівнянні з нашим випадком хвороби.

ОБГОВОРЕННЯ

Наведені порівнянні дані нашого випадку з різними формами Т-клітинних лімфом з лейкоїзацією не мають однозначності. Остаточними даними, які свідчать про відсутність у хворого Т-клітинної лімфоми/лейкозу дорослих (HTLV1+) є відсутність епіданамнезу, остеомаліяції, імуно-

фенотип з позитивним CD7 і негативним HLA-DR антигеном,

На стадії лейкоїзації периферичні Т-клітинні лімфоми, невизначені (ПТКЛн) набувають риси ХЛЛ з лейкоцитозом, абсолютним лімфоцитозом в крові та КМ, можливими анемією, тромбоцитопенією. Але на цій термінальній стадії розвитку лімфоми вже досить значним повинні бути розміри лімфовузлів, печінки, селезінки, зміни в крові наростають повільно. В нашому випадку погіршення в аналізах крові і стані пацієнта блискавичні, не корелюють з помірними периферичною лімфаденопатією, гепато-, спленомегалією, хоча первинними могли бути ураженими лімфовузли середостіння, які деякий час ні як себе не проявляли.

Найбільш імовірним, на наш погляд, у нашого хворого був Т-клітинний пролімфоцитарний ХЛЛ з швидкою прогресією, значним лейкоцитозом, синдромом гіперв'язкості з реологічними порушеннями. Проявами їх були наростаючі скарги на заторможеність, в'язкість, слабкість, запаморочення. Наслідком агрегації лейкоцитів в мікроциркуляторному руслі є системні порушення судин, органів дихання, нирок. В таких випадках, як правило, гематологічного анамнезу не має. В початковій терапії проводиться регідратація з невідкладним лейкоферезом і хіміотерапією в подальшому.

Висновок. Таким чином, описаний випадок ХЛЛ був складним у визначенні форми лейкозу при наявності деяких клініко-лабораторних ознак хронічних В-клітинних пухлини, але швидко погіршення стану і гематологічних показників крові не є для них характерними. Дослідження фенотипу клітин встановило неходжкінську Т-клітинну лімфому, в даному разі з ураженням КМ, тобто хронічний Т-клітинний лімфолейкоз. Значний лейкоцитоз, агресивний перебіг, фенотип клітин не виключає пролімфоцитарний варіант лейкозу із малих лімфоцитів, що можливо за даними літератури. Описаний випадок атипічного перебігу ХЛЛ продемонстрував необхідність імунофенотипування в диференціальній діагностиці лімфопроліферативних хвороб крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гематологія та трансфузіологія / Під ред. проф. Гайдучкової С.М.* – К.:ВПЦ «Три крапки», 2001: 330 – 331.
2. *Доронин В.А.* Обзор по Т-клеточным лимфомам. Мат. Американского общества гематологов. Сан-Франциско, 2008 год. www.doctor.lymphoma.ru
3. *Зуева Е.Е., Миронова Л.С., Молчанова И.В. и соавт.* Иммунофенотипическая характеристика Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза. Биомедицинский журн. Medline.ru 2001; Т.2: 218 – 220.
4. *Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 2.* Под ред. А.И.Воробьева, М.: Ньюдиамед; 2003: 114.

5. Matutes E. T-cell Prolymphocytic Leukemia. *Cancer Control* 1998, 5(1):19–24.

СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ФОРМЫ Т- КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

Песоцкая Л.А., Никоненко В.О., Опрятная Т.О., Кулькина О.А., Григоренко В.С.

Резюме. В статье приведены данные ретроспективного наблюдения за статті подано ретроспективне наблюдение за больным с умеренной лимфаденопатией, сплено-, гепатомегалией, выраженным прогрессирующим лейкоцитозом в периферической крови, высоким лимфоцитозом в крови и костном мозге, синдромом гипервязкости. По результатам иммуноферментирования установлена Т-клеточная неходжкинская лимфома. Течение заболевания агрессивное.

Ключевые слова: Т-клеточный лимфоцитарный лейкоз, диагностика.

EXAMPLE OF UNCOMMON FORM OF T-CELL LYMPHOCYTE LEUKEMIA.

Pesotskaya L.A., Nykonenko V.O., Opriatnaya T.O., Kulkina O. A., Grigorenko V.S. (Dnipropetrovsk)

Summary. Retrospective supervision over patient with lymphadenopathy, spleno-, hepatomegaly, expressed progressing leukocytosis in peripheral blood, high lymphocytosis in blood and bone marrow, hyperviskosity syndrome. By the results of immunophenotyping T-cell neohodjkinskaya lymphoma is established. Disease flows aggressively.

Key-words: T-cell lymphocyte leukemia, diagnostics

Адреса для листування:

Пісоцька Людмила Анатоліївна

49005 Дніпропетровськ

вул. Фурманова, б. 10, кв.60

(0562) 33-16-84 (093) 7092827

Надійшла 31.08.2011

Гусева С.А.¹, Гончаров Я.П.²¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика,**Ключевые слова:** дефицит витамина В₁₂, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение.**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ 2)****Резюме.** В лекции представлены современные данные о диагностике и дифференциальной диагностике дефицита витамина В₁₂. Основное внимание уделено алгоритмам лечения дефицита витамина В₁₂.

Первым этапом диагностики дефицита витамина В₁₂ (ДвВ₁₂) является подтверждение наличия мегалобластной анемии и исключение других не-мегалобластных причин макроцитоза, после чего проводят дифференциальный диагноз ДвВ₁₂ с другими причинами мегалобластного кроветворения: дефицитом фолиевой кислоты (ДФК) и других метаболитов, участвующих в синтезе ДНК [8]. Последним этапом диагностики ДвВ₁₂ является установление причины его развития. Данная последовательность диагностического поиска не является стандартной, так как ни один из диагностических алгоритмов не может быть применен для всех пациентов. Разработаны и рекомендованы алгоритмы дифференциальной диагностики макроцитоза и дифференциальной диагностики ДвВ₁₂ (рис. 4, 5), однако до настоящего времени «золотой» стандарт диагностики ДвВ₁₂ не разработан. Определение сывороточного кобаламина (СКБ) остается наиболее часто используемым тестом у пациентов с наличием клинических проявлений ДвВ₁₂, но, к сожалению, данный тест менее надежен для диагностики субклинического дефицита.

Подтверждение наличия мегалобластной анемии и исключение других причин макроцитоза.

Выделяют мегалобластные и немегалобластные причины макроцитоза (рис. 4). Мегалобластные состояния характеризуются наличием в мазке крови макроэритроцитов и гиперсегментированных нейтрофилов, которые отсутствуют при немегалобластных макроцитарных состояниях. Для мегалобластных состояний характерно наличие лейкопении и тромбоцитопении, а иногда и лейко-эритробластических изменений. При немегалобластных состояниях в крови, как правило, выявляются макроциты и макроэритроциты. В связи с тем, что природа возникновения макроцитов при отсутствии ДвВ₁₂ пока не совсем понятна, разграничение мегалобластных и немегалобластных состояний несколько условно. Например, при злоупотреблении алкоголем к развитию макроцитоза, как правило, приводят немегалобластные процессы, однако при хроническом алкоголизме часто развивается сопутствующий дефицит ФК и/или

вВ₁₂, которые приводят к возникновению мегалобластного кроветворения.

Причинами макроцитоза [8, 9] являются, прежде всего, мегалобластные анемии, которые развиваются как при дефиците, так и при отсутствии дефицита вВ₁₂ и ФК. Дефицит В₁₂ или ФК является причиной макроцитоза лишь у 6 – 28 % пациентов с высоким MCV [1 – 3].

Гипотиреоз является распространенной (5 – 12% всех случаев макроцитоза) причиной макроцитоза, особенно у пожилых людей.

Прием медикаментов может быть причиной макроцитоза у 2 – 37 % пациентов с высоким MCV [1 – 3, 8, 9]. Наиболее часто к развитию макроцитоза способствуют антифолаты – препараты, нарушающие обмен ФК: метотрексат, аминоптерин, пириметамин, триметоприм, метформин, триамтерен, сульфаниламиды. Цитостатические агенты (циклофосфамид, гидроксимочевина, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, 5-флуораурил, кладрибин, флударабин), противовирусные препараты (зидовудин, ставудин, ламивудин, ацикловир, валацикловир), противосудорожные препараты (фенитоин, примидон, фенобарбитал), антибактериальные лекарственные средства (аминогликозиды, неомицин, хлорамфеникол, фурадонин, циклосерин, изониазид) а также оральные контрацептивы и салицилаты является причиной развития макроцитоза.

Причиной развития макроцитоза у 40 – 90% больных алкоголизмом является ДФК и прямое токсическое действие алкоголя на эритроидный росток кроветворения [2, 8]. При осмотре пациентов, страдающих алкоголизмом, доминируют гинекомастия, «голова медузы», желтуха. Тестом для выявления злоупотребления алкоголем является определение уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови. Диагноз алкогольного макроцитоза основан на отсутствии морфологической картины МА, наличии макроцитоза в крови, нормальном содержании ФК в сыворотке крови и в эритроцитах. Алкогольный макроцитоз не исчезает после назначения ФК, однако при отмене алкоголя размеры эритроцитов возвращаются к нормальным только через 2 – 4 месяца [2, 8].

Заболевания печени, не обусловленные приемом алкоголя, являются причиной макроцитоза в 2 – 6 % случаев [9]. Причиной появления в крови эритроцитов-макроцитов может быть хроническая гипоксемия [8, 23], развивающаяся при хронических obstructивных заболеваниях легких и при курении. Макроцитоз может появиться после спленэктомии. Макроцитоз при беременности чаще обусловлен комбинированным дефицитом vB_{12} и ФК.

Очень часто отмечается увеличение MCV у пациентов с различными заболеваниями системы крови. Особенно характерно развитие макроцитоза при МДС особенно при наличии цитогенетической аномалии «5q-», апластической анемии, множественной миеломе (ММ) и других парапротеинемических гемобластозах, ОЛ. На фоне приема цитостатических препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний, происходит усугубление макроцитоза вследствие нарушения синтеза ДНК [2, 3, 8, 9, 23].

Причиной макроцитоза при отсутствии макрооцитов в крови в редких случаях может быть так называемый **ложный макроцитоз**. Так, при наличии у пациента холодных агглютининов и взятии у него крови (при комнатной температуре) происходит образование агрегатов эритроцитов, которые автоматический счетчик распознает как макроциты. При гипергликемии кровь является более концентрированной, и когда образец крови автоматически разбавляется для определения MCV, клетки набухают больше, чем обычно, и считаются как макроциты. Повышенная мутность образца крови при выраженном лейкоцитозе также может привести к завышению гемаанализатором размера эритроцитов. Увеличение количества ретикулоцитов является характерным признаком усиления эритропоэза, что часто отмечается при развитии острого гемолиза либо выраженной кровопотери [23]. Ретикулоциты являются более крупными, чем зрелые эритроциты, поэтому при значительном повышении их количества в периферической крови отмечается макроцитоз (в 7 – 8 %).

Дефицит железа (Fe) при анемии хронического заболевания и гемоглобинопатии [8] могут приводить к снижению MCV и маскировать макроцитоз. Сопутствующий дефицит Fe выявляется у половины больных vB_{12} ДА, что существенно затрудняет диагностику этого заболевания. Цветовой показатель и MCV при этих состояниях могут быть нормальными или ниже нормативных значений.

Единственным диагностическим тестом, позволяющим однозначно подтвердить или исключить наличие мегалобластного кроветворения, является непосредственное исследование костномозгового кроветворения. Проведение исследова-

ния аспирата КМ считается предпочтительным перед исследованием биоптата (трепанобиопсия). Однако проведение пункции или биопсии КМ показано далеко не во всех случаях подозрения на наличие DvB_{12} . Частично показания к проведению исследования пунктата КМ представлены в алгоритме диагностики макроцитоза, представленного на рис. 4 [8].

Биохимические индикаторы дефицита витамина vB_{12} . Внутрикостномозговой гемолиз эритроидных клеток при DvB_{12} приводит к повышению в крови концентрации билирубина (до 2 мг/дл) за счет непрямой фракции, снижению уровня гаптоглобина и повышению уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (иногда до 1000 МЕ/л) по мере прогрессирования заболевания. Неэффективная утилизация железа и внутрикостномозговой гемолиз при DvB_{12} приводят к повышению в сыворотке уровня Fe и ферритина, увеличению насыщения трансферина [2, 8].

Уровень витамина vB_{12} в сыворотке крови. Доступность и низкая стоимость определения КБ в сыворотке крови определяют базовую роль этого теста в диагностике DvB_{12} . Уровень СКБ обычно снижен у большинства пациентов с DvB_{12} , но может быть нормальным в случаях врожденной патологии метаболизма КБ. Дефицит vB_{12} , как причина МА, устанавливается при наличии в сыворотке низкой концентрации КБ и нормальной концентрации ФК. Дополнительным источником путаницы является измерение уровня КБ в пмоль/л, в то время как во многих клинических лабораториях используются нг/л ($нг * 0,738 = пмоль$; $пмоль * 1,36 = пг$, так что $200 нг/л = 148 пмоль/л$; $пг/мл = нг/л$) [11].

При интерпретации результатов исследования уровня vB_{12} необходимо учитывать возможные причины ложнонормального (ложноповышенного) и ложноотрицательного результатов.

Ложное повышение в сыворотке крови КБ часто регистрируется при хронической миелоидной лейкемии и истинной полицитемии, заболеваниях печени, наследственном дефиците ТК(II). Причиной **ложноповышенного** уровня СКБ у пациентов с DvB_{12} на фоне бактериального роста в кишечнике является повышенная секреция бактериями биологически неактивных аналогов КБ.

Ложное снижение уровня СКБ наблюдается при дефиците ФК, беременности, приеме некоторых медикаментов, особенно оральных контрацептивов и противосудорожных средств, наследственном дефиците ТК(I), ММ, СПИДе [11]. Важно отметить, что более трети пациентов с ДФК имеют низкий уровень СКБ (у некоторых даже < 74 пмоль/л (100 пг/мл), который возвращается к

нормальному уровню после терапии препаратами ФК. Если после приема ФК низкий уровень СКБ не нормализуется, следует предполагать сочетанный дефицит КБ и ФК.

Метилмалоновая кислота (ММК). Кобаламин (КБ) и ФК совместно участвуют в ряде важных метаболических путей в клетке. Гидроксильные формы КБ играют важную роль в метаболизме гомоцистеина (ГЦ) и метилмалонил-КоА (ММ-КоА). Конверсия ГЦ в метионин требует как витамина В₁₂, так и ФК (рис. 3). Однако, метаболизм ММ-КоА в сукцинил-КоА происходит при участии метилмалонил-КоА мутазы (ММКоАМ), коферментом которой является только вВ₁₂ (рис. 2, рис. 3). Индикатором снижения активности этого фермента является повышение уровня в крови ММК [2, 8]. Исследования, проведенные на больших группах пациентов с дефицитом ФК и вВ₁₂, показали возможность дифференциации этих состояний путем измерения сывороточных ММК и ГЦ. При ДвВ₁₂ отмечается повышение уровня как ГЦ, так и ММК, тогда как при ДФК концентрация ММК практически не изменена, уровень ГЦ повышен (рис. 4). Следует иметь в виду, что практически у 50% людей с высоким уровнем ММК и ГЦ концентрация СКБ не изменена. Это свидетельствует о низкой чувствительности определения уровня СКБ для диагностики ДвВ₁₂, особенно в присутствии других признаков или симптомов ДвВ₁₂. ММК является более чувствительным маркером выявления ДвВ₁₂ у пациентов без анемии, чем уровень ГЦ [9, 17].

Определение уровня ММК показано, если при первичном исследовании уровни СКБ и/или ГЦ отличаются от нормы. К важным ограничениям, которые необходимо учитывать при оценке уровня ММК, относится наличие хронической почечной недостаточности (ХПН) и гиповолемия, при которых уровень ММК в сыворотке повышается, снижая чувствительность и специфичность метода в выявлении пациентов с ДвВ₁₂ [9]. При ХПН повышение уровня ММК и гомоцистеина, как правило,

менее выражено, чем при ДвВ₁₂. Измерение ММК в моче с поправкой на клиренс креатинина может быть полезной альтернативой измерению в крови, особенно у больных с ХПН [11].

Сложность проведения анализа, высокая стоимость, ограниченная доступность и зачастую длительный период времени, необходимый для проведения исследования ограничивают широкое использование определения уровня ММК [11]. В настоящее время большинство лабораторий в Украине не проводят определение этого метаболита. Нормальный уровень ММК составляет 0,07 – 0,28 мкмоль/л. Уровень ММК выше 0,75 мкмоль/л свидетельствует о наличии ДвВ₁₂, при уровне ниже 0,29 мкмоль/л ДвВ₁₂ исключается, промежуточные значения требуют дополнительных исследований [8, 20]. ДвВ₁₂ может быть диагностирован и при уровне ММК > 0,40 мкмоль/л при условии, что сывороточный К < 148 пмоль/л (200 пг/мл) и отсутствуют дефицит ФК, вВ₆ и ХПН [6, 14].

При проведении интерпретации уровня ММК в крови следует учитывать возможные причины ее повышения или снижения. Снижение уровня ММК наблюдается при ДвВ₁₂, почечной недостаточности, гиповолемии, наследственных метаболических дефектах [11]. Антибактериальная терапия, приводящая к сокращению кишечной бактериальной флоры, может способствовать уменьшению концентрации ММК. Необходимо знать, что концентрация в сыворотке крови ММК и ГЦ увеличиваются с возрастом, хотя это может быть вызвано повышенной распространенностью субклинического ДвВ₁₂ в пожилом возрасте.

Определение в сыворотке уровня ММК и ГЦ является чувствительным методом диагностики ДвВ₁₂. При ДвВ₁₂ повышение уровня ММК отмечается у 86 – 98%, ГЦ – у 85 – 96%, обоих метаболитов – у 94% пациентов. При ДФК повышение уровня ММК выявляется у 12%, ГЦ – у 91% пациентов. Оба этих метаболита находятся в пределах нормы лишь у 0,2% пациентов с ДвВ₁₂ и у 7% – с ДФК. Повышение уровня ММК при нормальном уровне ГЦ отмечается у 4% пациентов с ДвВ₁₂ и у 2% – с ДФК. Повышение уровня ГЦ при нормальном уровне ММК отмечается у 80% пациентов с ДФК и лишь у 1% – с ДвВ₁₂ [17].

Гомоцистеин. Повышение уровня ГЦ является чувствительным индикатором клинической недостаточности вВ₁₂. Тем не менее, этот тест имеет существенный недостаток – низкую специфичность. ДвВ₁₂ составляет лишь малую часть всех случаев повышения уровня ГЦ. Он часто повышен при ДФК, злоупотреблении алкоголем и других причинах. Интервал нормативных значений не является

Таблица 1

Критерии диагностики пернициозной анемии

1. Наличие макроцитарной анемии (Hв < 130 г/л для мужчин и < 120 г/л для небеременных женщин и MCV ≥ 100 fl).
2. Наличие хронического (атрофического) гастрита типа А: А) Серологические маркеры: - повышение уровня сывороточного гастрина (натошак); - снижение уровня пепсиногена I; Б) Гистологические признаки атрофического гастрита.
3. Подтверждение наличия дефицита ВФ (ДВФ): А) Специфические результаты теста Шиллинга или Б) Серологические маркеры: - антитела к ВФ; - антитела к париетальным клеткам.
4. Наличие дефицита вВ ₁₂ .

универсальным, при незначительном повышении уровня ГЦ всегда необходимо учитывать уровень креатинина. Неправильное взятие проб и проведения исследования являются основными техническими причинами слегка повышенного уровня ГЦ. Для исследования используется плазма с антикоагулянт, а не сыворотка. Центрифугирование должно быть проведено в течение часа после забора крови [11]. Нормальный уровень ГЦ составляет 5,1 – 13,9 мкмоль/л [8]. Дефицит V_{12} диагностируется при уровне ГЦ > 0,13 мкмоль/л и при условии, что СКБ < 148 пмоль/л (200 пг/мл), отсутствуют дефицит ФК, vV_6 и почечная недостаточность [6, 14].

Различают несколько причин повышения уровня ГЦ [11, 17]: ДвВ12, ФК, vV_6 , наследственные метаболические дефекты обмена ГЦ, прием некоторых медикаментов (противосудрожные, сахароснижающие препараты, цитостатики, изониазид и др.), ассоциация с некоторыми заболеваниями (гипотиреоз, псориаз, трансплантация почек, лейкемии), почечная недостаточность, гиповолемия, курение, алкоголизм, гиподинамия.

Холотранскобаламин. Большая часть СКБ связана с ТК(I) (гаптокоррин), который не может поставлять КБ к тканям. Таким образом, измерение фракции КБ, связанного с ТК II (холотранскобаламин, ХТКБ), теоретически более привлекательно, поскольку этот показатель характеризует концентрацию КБ, доступного для клеток. ХТКБ является новым маркером, который может оказаться полезным в установлении диагноза раннего ДвВ₁₂ [11, 17] в тех случаях, где есть расхождения между уровнем vV_{12} и метаболитов (ММК и ГЦ). Определение уровня ХТКБ может использоваться в случаях ХПН или при МПЗ, когда концентрация СКБ может быть ложно повышена. Этот тест обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с измерением СКБ. Дефицит vV_{12} диагностируется при уровне ХТКБ < 35 пмоль/л. В Украине это исследование пока не выполняется [9, 14, 17].

УСТАНОВЛЕНИЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА V_{12}

После установления наличия ДвВ12, следующим этапом диагностики является установление причины возникновения дефицита с целью проведения, при возможности, этиологического и патогенетического лечения. Считается, что большинство случаев клинически выраженного ДвВ₁₂ обусловлено наличием ПА. Однако, это не относится к случаям субклинического ДвВ₁₂ (табл. 2). Выявление нарушения всасывания vV_{12} при помощи теста Шиллинга является трудно выпол-

нимым. В настоящее время в Украине это исследование не проводится [2, 8].

Различие между ПА, энтеропатиями, повышенным бактериальным ростом или врожденными нарушениями метаболизма КБ имеет важное клиническое значение. Так выявление повышенного бактериального роста предопределяет этиотропную терапию, а выявление ПА является показанием к проведению эндоскопического скрининга, направленного на исключение онкопатологии и определяет необходимость пожизненной заместительной терапии vV_{12} [11]. Критерии диагностики ПА представлены в табл. 11 [23].

ПА характеризуется низким уровнем СКБ, наличием атрофического гастрита тела желудка и ДВФ. Диагностическими критериями хронического гастрита типа А являются гистологически подтвержденная атрофия слизистой оболочки тела желудка, гиперплазия энтерохромофиноподобных клеток и гипохлоргидрия на фоне стимуляции пентагастрином. Повышение уровня гастринина и сниженный уровень пепсиногена I являются маркерами, свидетельствующими о наличии повреждения слизистой оболочки тела желудка. Однако диагностика атрофического гастрита должна быть подтверждена гистологическим исследованием биоптата слизистой желудка [19, 23]. Более, чем у 90% пациентов с клинически выраженным ДвВ₁₂ имеются различные заболевания ЖКТ с нарушением всасывания свободного К. В связи с тем, что ПА является наиболее частым заболеванием в этой группе, в первую очередь, показано определение АТ к ВФ и определение уровня гастринина в сыворотке крови. Наличие АТ к ВФ свидетельствует о наличии ПА. Низкий уровень гастринина сыворотки ставит под сомнение наличие ПА [11, 19].

Серьезной проблемой является определение причин субклинического ДвВ₁₂. Несмотря на то, что ПА, является редкой причиной субклиниче-

Таблица 2

Критерии диагностики мальабсорбции пищевого КБ [8, 29]

• Сывороточный кобаламин < 150 пмоль/л (200 пг/мл).
• Результаты стандартного теста Шиллинга (с использованием свободного цианокобаламина, меченного Co^{57}) – в норме.
• Результаты модифицированного теста Шиллинга (с использованием радиоактивного КБ, входящего в состав пищевого протеина) – аномальны.
• Отсутствует ДвВ ₁₂ в пище (поступление > 2 мкг в день).
• Отсутствуют факторы, предрасполагающие к развитию ДвВ ₁₂ : - атрофический гастрит, - хроническое инфицирование <i>Helicobacter pylori</i> , - микробная пролиферация, - СПИД, - длительное использование антацидов (антагонисты H ₂ -рецепторов или ингибиторов протонной помпы) или бигуанидов, - хронический алкоголизм, - гастректомия или операции шунтирования желудка, - недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы.

ского ДвВ₁₂, ее потенциальная опасность требует проведения исследований крови, необходимых для установления диагноза. Нарушение всасывания свободного КБ у пациентов с субклиническим ДвВ₁₂ является редкой причиной субклинического ДвВ₁₂. Примерно у 0% – 40 % таких пациентов наблюдается нарушение всасывания К, связанного с пищей (мальабсорбция пищевого КБ). Предлагаемые критерии диагностики мальабсорбции пищевого КБ представлены в табл. 2 [6, 21].

Субклинический ДвВ₁₂ часто годами предшествует развитию ПА, но не во всех случаях ею заканчивается. Строгое вегетарианство обычно вызывает только субклинический ДвВ₁₂, за исключением младенцев, рожденных и вскармливаемых матерью вегетарианкой, имеющей чаще всего субклиническую недостаточность. Дефицит ТК(I) в 15% случаев может быть причиной необъяснимо низкого уровня КБ, особенно среди пациентов с нормальными уровнями ММК и гомоцистеина [11].

Гастрин, пепсиноген. Гастрит типа А, являющийся терминальной стадией ПА, характеризуется наличием аутоАТ к париетальным клеткам желудка (ПКЖ) и/или ВФ, ахлоргидрией, низким уровнем пепсиногена I в сыворотке и высокой концентрацией сывороточного гастрин (натошак). Тотальная (пентагастрин устойчивая) ахлоргидрия возникает вследствие потери ПКЖ и является диагностическим маркером ПА. ПА является наиболее частой

причиной общей ахлоргидрии. Гипергастринемия развивается вследствие ахлоргидрии, приводящей к стимуляции гастрин-продуцирующих G-клеток в антральной области желудка. Низкий уровень пепсиногена I в сыворотке возникает вследствие утраты главных клеток желудка [19]. Уровень гастрин в сыворотке натошак повышен у 80 – 90% больных ПА. Уровень, как правило, повышен у пациентов с меньшей степенью желудочной атрофии, которые имеют мальабсорбцию КБ, связанного с пищей. Таким образом, наличие повышенного уровня сывороточного гастрин может использоваться в качестве косвенного доказательства мальабсорбции КБ, связанного с пищей. Тем не менее, тест имеет ограниченную чувствительность и специфичность, когда используется для выявления субклинической патологии желудка. Чувствительность этой методики в диагностике ПА составляет > 80% , а специфичность <50%. Для ПА характерно повышение уровня гастрин > 200 нг/л [6, 21, 22].

Гистологическое исследование биоптатов слизистой желудка. Наличие хронического атрофического гастрита типа А может быть подтверждено при биопсии желудка. При гистологическом исследовании биоптатов желудка выявляется инфильтрация мононуклеарными клетками подслизистого слоя с распространением на собственно слизистую пластинку между железами. Клеточный инфильтрат представлен плазмócитами, Т- и боль-



шими В-клетками. Плазматические клетки, входящие в состав инфильтрата, содержат АТ к антигенам ПКЖ и ВФ. Распространение клеточного инфильтрата на слизистую оболочку сопровождается дегенеративными изменениями в париетальных и зимогенных клетках. В далеко зашедших стадиях поражения слизистой сокращается число желудочных желез, париетальные и зимогенные клетки исчезают и заменяются слизь-содержащими клетками (кишечная метаплазия) [21].

Хронический атрофический гастрит макроскопически характеризуется потерей складок и истончением слизистой оболочки желудка. Прогрессирование хронического атрофического гастрита типа А с развитием атрофии желудка и появлением ПА, скорее всего, происходит в течение 20 – 30 лет. При ПА у 50% пациентов патологические изменения слизистой отмечаются не только в дне и теле желудка, но и в антральном отделе, причем у 27% пациентов диагностируются атрофические изменения. Эти данные убедительно свидетельствуют, что расширение гастрита в антральный отдел не обязательно исключает диагноз ПА [21]. Характерным признаком гистологических изменений при ПА является наличие гиперплазии энтерохромофиноподобных клеток. К развитию гиперплазии энтерохромофиноподобных клеток приводит гипергастринемия и гипоацидность. В конечном счете, эти патологические изменения приводят к развитию желудочных карциноидных опухолей [23].

Серологические исследования. К сожалению, широкое использование теста Шиллинга ограничено из-за проблем, связанных с необходимостью использования радиоактивных компонентов. Таким образом, в клинической практике, наличие собственно ДВФ часто является не доказанным, а наличие ПА диагностируется на основании наличия АТ к ВФ. Ранее проведенные исследования, свидетельствуют о том, что при ПА АТ к ВФ выявляются у 40% - 80% пациентов в зависимости от возраста и длительности заболевания пациентов, вошедших в исследование [13, 23].

Описано два типа аутоАТ к ВФ. АТ I типа блокируют связывание vB_{12} и ВФ и выявляются в сыворотке у 70% пациентов с ПА. АТ II типа связываются с участком ВФ, удаленным от сайта связывания vB_{12} и ответственным за соединение комплекса ВФ- vB_{12} с SUBAM-рецепторами кишечника. Они выявляются в сыворотке крови у 35 – 40%, и редко встречаются в отсутствие АТ I типа. При использовании высокочувствительного иммуноферментного анализа АТ II типа выявляются чаще. Оба типа аутоАТ могут быть обнаружены чаще в желудочном соке, чем в сыворотке. Выявление циркулиру-

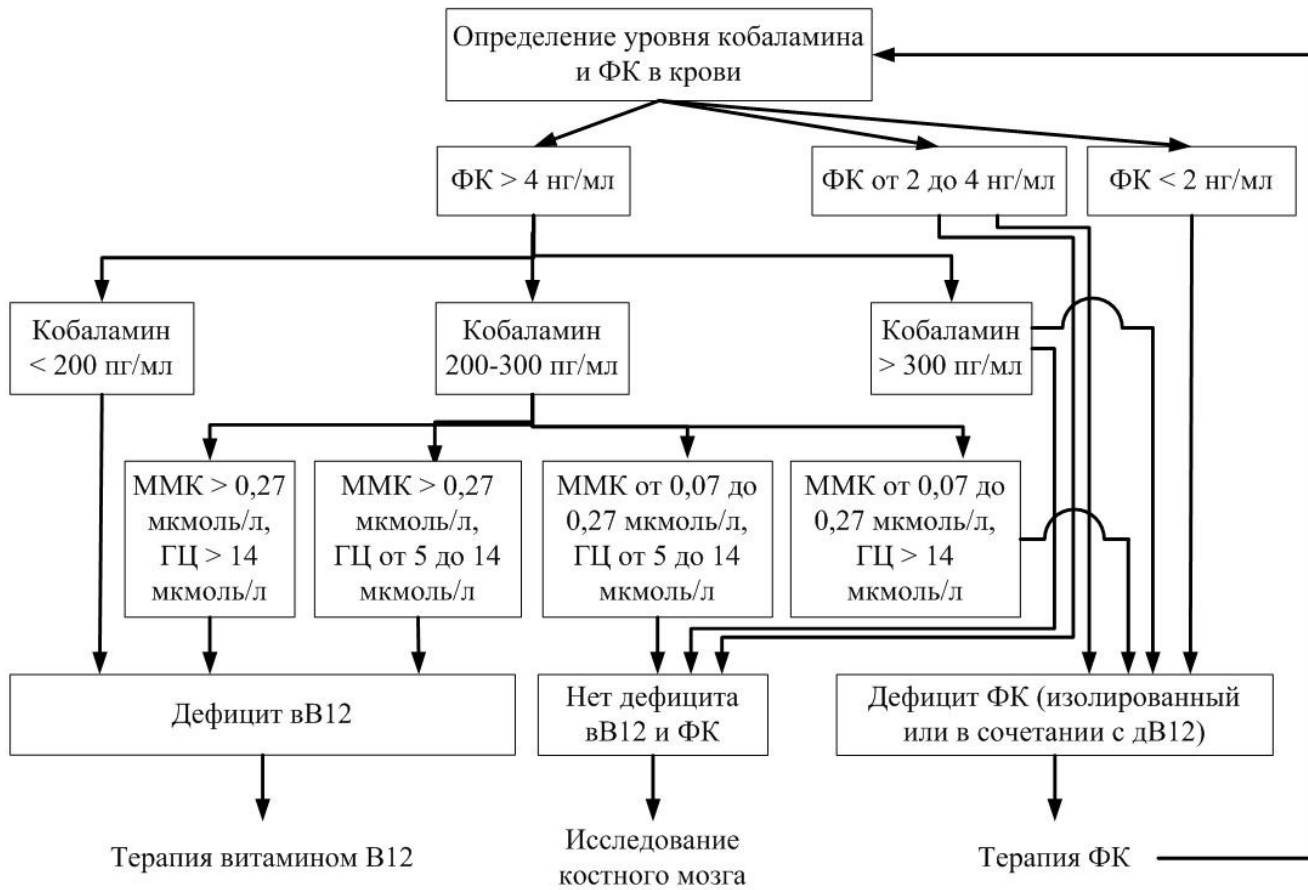
ющих АТ к ВФ является важным диагностическим маркером хронического гастрита типа А и ПА.

АТ к ПКЖ связаны с наличием аутоиммунного гастрита и ПА и выявляются у 85% – 90 % пациентов с ПА. Однако, они являются не специфическими и часто присутствуют у пациентов с аутоиммунными эндокринопатии. Их выявляют также у 3 % – 10 % здоровых лиц: частота выявления повышается с возрастом от 2,5% в третьем десятилетии до 9,6% в восьмом десятилетии. Отсутствие АТ у 10% пациентов с ПА может быть обусловлено неправильно установленным диагнозом, полным связыванием АТ с антигеном, исчезновением АТ из-за исчезновения антигена, или отсутствием образования АТ [15].

У большинства пациентов выявляются в плазме и желудочном соке либо АТ к ВФ, либо АТ к ПКЖ либо те и другие. Лишь у единичных пациентов с ПА не выявляются эти АТ (специфичность 98 %). Чувствительность и специфичность выявления АТ к ПКЖ составляет > 90% и <50% соответственно [6]. АТ к ВФ являются более специфичными, но менее чувствительными, чем АТ к ПКЖ. АТ к ВФ редко выявляются у здоровых пациентов и больных с другими аутоиммунными нарушениями, хотя могут быть обнаружены у некоторых пациентов с болезнью Грейвса [15]. Определение АТ к ВФ в диагностике ПА имеет 37% чувствительность и 100% специфичность. Чувствительность и специфичность определения АТ к ПКЖ соответственно – 81,5% и 90,3%. Комбинированная оценка этих АТ увеличивает чувствительность методики до 73%, при сохранении 100% специфичности [23]. В лаборатории Клиники Мейо показанием к проведению исследования крови на наличие АТ к ВФ является снижение уровня КБ ниже 150 пг/мл. При выявлении АТ к ВФ в этой группе диагностируется ПА. У пациентов с отсутствием АТ к ВФ определяется уровень гастрин в крови. При повышении гастрин выше 200 нг/л диагностируется ПА. У пациентов с уровнем КБ от 150 до 300 пг/мл вначале необходимо определить уровень ММК. Тестирование на наличие АТ к ВФ необходимо проводить лишь при повышении уровня ММК выше 0,4 мкмоль/л. В случае их выявления диагностируется ПА. В группе пациентов без АТ к ВФ необходимо определить уровень гастрин. При повышении уровня гастрин, также, диагностируется ПА [22].

Лечение дефицита витамина B_{12}

Диета. Обычная европейская диета способствует поступлению в организм от 3 до 30 мкг кобаламина (КБ) в сутки. Ежедневная потребность взрослого человека в КБ составляет 2,4 мкг, а для беременных от 2,6 до 2,8 мкг [14]. Витамин B_{12} содержится только в пище животного проис-



хождения: в печени, почках, мясе, яйцах, молоке и молочных продуктах, рыбе, моллюсках и ракообразных. Небольшие количества vB_{12} содержатся в чайных листьях и сое. Однако, эти продукты содержат недостаточное количество витамина, чтобы быть физиологически значимыми. Содержание vB_{12} в печени очень высоко – около 80 мкг/100 г продукта. В мясе содержание vB_{12} меньше – около 30 мкг/100 г продукта. При приготовлении мяса около 33% vB_{12} теряется. Из печени усваивается около 10% витамина. При употреблении рыбы здоровым человеком всасывается около 42% vB_{12} , из мяса баранины – 56 – 89%, из куриного мяса – 61 – 66%. В яйцах (преимущественно в желтке) содержание vB_{12} небольшое (0,9 – 1,4 мкг/100 г продукта) и, главное, он хуже всасывается из-за прочной связи с белком кобафилином (всасывается менее 9%). Содержание vB_{12} в молоке незначительно (0,3 – 0,4 мкг/100 г продукта), однако, молоко является источником поступления витамина в организм в связи с широким его употреблением и хорошей биодоступностью: всасывается около 55 – 65%. При кипячении молока теряется около 30 – 50%, при пастеризации – около 5 – 10%. В твороге и сыре сохраняется от 20% до 60% vB_{12} , содержащегося в молоке. В рыбе содержится от 3 до 9 мкг/100 г vB_{12} в зависимости от вида.

В среднем здоровым человеком всасывается около 50% vB_{12} , содержащегося в животной пище. Всасывание vB_{12} зависит от количества принятой пищи: более полное всасывание vB_{12} отмечается при приеме пищи в небольших количествах [3].

Большинство сине-зеленых водорослей (цианобактерии), используемых некоторыми людьми в качестве пищевых добавок, содержат преимущественно псевдовитамин vB_{12} , который не всасывается в кишечнике и является незначимым для человека. Съедобные цианобактерии не пригодны для использования в качестве источника vB_{12} , особенно у вегетарианцев. Зерновые, искусственно обогащенные vB_{12} , являются особенно ценным источником vB_{12} для вегетарианцев и пожилых людей.

Важными источниками витаминов и микроэлементов могут стать обогащенные ими продукты питания, особенно готовые к употреблению зерновые. В настоящее время в мире широко разработаны технологии обогащения продуктов питания Fe, цинком, йодом, ФК и vB_{12} . Дополнительное потребление vB_{12} с зерновыми, молочными продуктами, мясом, рыбой и птицей приводит к достоверному повышению уровня КБ в крови [4]. При обогащении пищевых продуктов необходимо учитывать, что всасывается лишь часть принимаемого vB_{12} , причем при увеличении однократной дозы КБ не

происходит пропорционального увеличения его дозы, поступающего в организм. Зависимость поглощаемой дозы КБ от принимаемой дозы vB_{12} имеет нелинейную зависимости. При потреблении vB_{12} в пределах 0,1 – 0,5 мкг поглощается > 70 % витамина. При увеличении однократной дозы развивается насыщение СУВАМ-рецепторов подвздошной кишки, и дальнейшее увеличение всасываемой дозы витамина происходит уже за счет пассивной диффузии. Это приводит к снижению степени поглощения vB_{12} при увеличении однократной дозы: при дозе в 1 мкг - поглощается до $\approx 50\%$, при дозе 10 мкг – до 15%, при дозе 25 – 50 мкг – до 3%. Максимальная доза, которая может быть абсорбирована при приеме 5 – 50 мкг составляет только 1,5 мкг. При дозе превышающей 25 мкг только всасывается только 1% дозы vB_{12} (за счет пассивной диффузии). Установлено, что при дозе vB_{12} (принимаемого с пищей) превышающей 6 мкг/сут, наступает фаза плато поглощаемой дозы и дальнейшего увеличения принимаемой дозы не приводит к увеличению поглощаемой дозы [4].

В индустриально развитых странах обогащение (фортификация) муки vB_{12} , поможет снизить распространенность Дв vB_{12} среди пожилых людей, потребляющих малое количество продуктов животного происхождения и не использующих пищевые добавки. Наличие у большинства пожилых пациентов синдрома мальабсорбции пищевого КБ при сохранной способности всасывания кристаллического vB_{12} , послужило основой для обогащения КБ продуктов питания и пищевых добавок. Однако, у части пожилых людей атрофия желудка достигает той степени, когда нарушается образование ВФ, и они не могут поглощать vB_{12} из любого источника, в том числе и из обогащенных продуктов. Обогащение муки не будет эффективным способом предотвращения Дв vB_{12} и у пожилых лиц с ПА, составляющих до 2 – 4% населения. Такие пациенты нуждаются в периодических внутримышечных инъекциях vB_{12} или приеме высоких доз (500 – 1000 мкг/сут) vB_{12} внутрь [4]. В развивающихся странах обогащение муки vB_{12} может иметь еще большую эффективность вследствие характерного для этих стран низкого потребления продуктов животного происхождения и входящего в них vB_{12} . В этих странах потребление обогащенной муки целесообразно на протяжении всей жизни не только для пожилых лиц, но и для беременных, кормящих женщин и детей [4].

Единственная рекомендуемая форма vB_{12} для использования с целью обогащения продуктов питания – цианокобаламин (ЦКБ). В значительной степени это связано со стабильностью ЦКБ на свету, устойчивостью к перепадам температуры

и влажности. В хлебе определяется до 77% vB_{12} , внесенного в период приготовления. Доказано, что добавление до 1000 мкг vB_{12} на 100 г муки не приводит к нарушениям брожения и обработки теста. Добавление до 10 000 мкг на 100 г муки не приводит к появлению розового окрашивания хлеба. Следует отметить, что практически не отмечается верхнего уровня обогащения продуктов питания vB_{12} из-за токсических побочных эффектов либо нарушения вкусовых качеств пищи. Основным ограничением уровня обогащения является стоимость используемого витамина, а не требования безопасности или нарушение вкусовых качеств продуктов [4].

Трансфузионная терапия витамин B_{12} дефицитной анемии. Не существует клинических показаний к срочному началу лечения Дв vB_{12} без проведения необходимых диагностических исследований. Даже тяжелая анемия не являются показаниями к безотлагательному назначению vB_{12} . Во-первых, для развития анемии при vB_{12} ДА потребовалось несколько месяцев, за которые организм смог подготовиться к кислородному голоданию. Даже пожилые пациенты при Дв vB_{12} , как правило, удовлетворительно переносят анемию с Hb ниже 50 г/л. Как правило, пациенты с vB_{12} ДА переносят анемию легче, чем пациенты с ЖДА. Во-вторых, при наличии сердечно-сосудистых симптомов или повышенном риске их возникновения введение КБ не принесет существенной клинической пользы в ближайшие сутки. В таких ситуациях, как правило, имеются показания к проведению трансфузий эритроцитной массы (ЭМ). Следует отметить, что показания к переливанию ЭМ должны быть строго ограниченными. Перегрузка циркулирующим объемом крови также опасна для этой категории пациентов, как и гипоксемия, обусловленная анемией. Трансфузии ЭМ, отмытых или размороженных эритроцитов можно проводить только при наличии у больного состояний, угрожающих его жизни [2, 8]:

- тяжелое течение анемии (Hb 50 г/л и ниже) с развитием глубоких нарушений течения метаболических процессов и развитием анемической гипоксии;
- при необходимости проведения быстрого оперативного вмешательства и уровне Hb 70 – 80 г/л и ниже;
- при усилении частоты приступов стенокардии или других проявлений ишемии у больных ИБС, особенно если имеется клиническая необходимость проведения инвазивных исследований (в т. ч. эндоскопических);
- при возникновении острой кровопотери на фоне имеющейся анемии.

Показания для проведения трансфузионной терапии должны быть четко обоснованы, в связи с тем, что гемокомпонентная терапия может сопровождаться развитием трансмиссивных инфекций и иммунологических осложнений. Проведение трансфузий ЭМ показано до достижения безопасного уровня, но не до полной нормализации уровня Hb [2].

Парентеральная терапия дефицита vB_{12} . Классический подход к лечению ДвВ₁₂ заключается в парентеральном введении vB_{12} в больших дозах, обеспечивающих удовлетворение суточной потребности и увеличение его запасов депо [5, 7, 12]. Витамин B_{12} вводится в форме ЦКБ, реже гидроксикобаламина (ГКБ) или метилкобаламина (МКБ). Чаще используется ЦКБ. ГКБ чаще используется в Англии, а МКБ – только в Японии [20]. Впервые vB_{12} был выделен в 1948 году в виде ЦКБ.

ЦКБ, как правило, вводится внутримышечно, иногда подкожно. Водный раствор ЦКБ очень быстро проникает в кровь и его максимальная концентрация в сыворотке отмечается через 1,5 – 2 часа после инъекции. Из 1000 мкг ЦК вводимого внутримышечно только 15 % (150 мкг) усваивается организмом в течение 48 часов, остальная часть выводится с мочой. Токсическое действие vB_{12} не наблюдается, но высокие дозы (более 1000 мкг) подавляют транспорт белков и способствуют потере их с мочой.

ГКБ из места инъекции всасывается так же быстро, как и ЦКБ. Концентрация его в сыворотке становится максимальной через 2 часа. Однако, в отличие от ЦКБ он значительно лучше связывается с белком сыворотки крови. После введения 1000 мкг ГКБ 25 – 33% витамина остается в организме. ГКБ остается в тканях дольше, чем ЦКБ и может, следовательно, вводиться в два раза реже. Прежде чем стать метаболически активными ЦКБ и ГКБ в организме должны подвергнуться метаболическим преобразованиям [3, 5, 7, 12].

В большинстве стран (в т.ч. США и Франции) лечение включает в себя введение ЦКБ по 1000 мкг в день в течение 1 недели, а затем по 1000 мкг в неделю в течение 1 месяца, затем доза снижается до 1000 мкг в месяц, как правило на протяжении всей жизни при ПА или до устранения причины ДвВ₁₂ в других случаях [5, 7, 14, 16, 20].

Существуют и другие схемы введения ЦКБ: первоначально - по 100 – 1 000 мкг ЦКБ внутримышечно ежедневно или через день в течение одной – двух недель с назначением поддерживающей дозы от 100 до 1000 мкг раз в три месяца; ЦКБ по 1000 мкг еженедельно в течение 1-го месяца, а в дальнейшем 1 раз в 3 месяца, или ГКБ по 1000 мкг 1 раз в два месяца [23, 26] по 1000 мкг 1 раз в неделю в течение 1-го месяца, а далее 1 раз в месяц весь

последующий период (ГКБ водится в той же дозе каждые 1 – 3 месяца внутримышечно) [9].

В Англии для лечения ПА без неврологических симптомов первоначально рекомендуется введение ГКБ по 1000 мкг внутримышечно три раза в неделю в течение 2 недель, затем один раз в 3 месяца. Для пациентов с неврологическими симптомами рекомендуемая доза составляет 1000 мкг сначала через день, пока не будет отмечено улучшения, затем по 1000 мкг каждые 2 месяца. Для профилактики рецидивов МА рекомендуется введение ГКБ по 1000 мкг каждые 2 – 3 месяца. Реже в Англии используется ЦКБ, который вводится внутримышечно первоначально по 1000 мкг 10 раз с интервалом в 2 – 3 дня, а затем проводится поддерживающая терапия по 1000 мкг в месяц. Тем не менее, этот режим редко используется в Англии, в связи с необходимостью более частого введения ЦКБ, чем ГКБ [10].

В Украине ЦКБ чаще назначается в дозе 1000 мкг внутримышечно ежедневно в течение 2-х недель, затем 1 раз в неделю до нормализации Ht, после чего переходят на введение препарата 1 раз в месяц в течение всей жизни (под диспансерным наблюдением гематолога). При наличии неврологической симптоматики рекомендуется после нормализации Ht вводить препарат в дозе 1000 мкг каждые 2 недели в течение 6 месяцев [1, 2].

Пероральный прием vB_{12} . У пациентов с МА доказана возможность достижения и длительного поддержания ремиссии при приеме vB_{12} внутрь в высоких суточных дозах за счет абсорбции, осуществляемой пассивной диффузией, независимой от ВФ. На основании этого положения в последнее десятилетие была разработана методика перорального приема vB_{12} . Она особенно широко распространена (70 – 73% всех случаев) в Швеции и Канаде [5, 10, 20].

Среди пациентов с ДвВ₁₂ лучше всего поддаются лечению пероральным vB_{12} , вегетарианцы и лица с диетическим недостатком vB_{12} . У этой категории пациентов vB_{12} может быть использован в дозах от 5 до 500 мкг в сутки. Для пациентов с ДвВ₁₂ и нормальной выработкой ВФ могут быть использованы небольшие дозы vB_{12} : по 5 – 10 мкг в сутки. У некоторых пациентов с синдромом мальабсорбции пищевого КБ может быть эффективным использование ЦКБ в дозе 50 мкг в сутки. Пожилым пациентам с субклиническим ДвВ₁₂, показан прием К в дозе 500 мкг в сутки и выше [12, 18, 20].

Доказана эффективность лечения ПА и синдрома мальабсорбции пищевого КБ за счет перорального приема ЦКБ в высоких дозах. При синдроме мальабсорбции пищевого КБ эффективны дозы ЦКБ по 125 – 1000 мкг в день. Проведенные откры-

тые исследования приема внутрь vV_{12} по 1000 – 2000 мкг в день в течение 3 – 4 мес. показали высокую эффективность этой терапии при Дв V_{12} . Однако, эффективность подобной терапии с выраженными неврологическими симптомами недоказана.

В университетском госпитале Страсбурга разработан протокол пероральной терапии V_{12} . При атаке заболевания ЦКБ назначается по 1000 мкг ежедневно в течение 1 мес. Поддерживающая терапия при диетических недостатках V_{12} и синдроме мальабсорбции пищевого КБ – по 125 – 500 мкг в день, а при ПА – по 1000 мкг ежедневно постоянно. Другие авторы рекомендуют в случае Дв V_{12} из-за недостаточного потребления, синдрома мальабсорбции пищевого КБ и ПА, пероральный прием ЦКБ по 1000 – 2000 мкг/день в течение 1 месяца, а затем по 125 – 500 мкг/сут. Этот метод лечения считается безопасным и эффективным [5, 9, 16].

У пожилых пациентов при использовании ЦКБ внутрь по 1000 – 2000 мкг в сутки, отмечается нормализация метаболических показателей Дв V_{12} , уменьшаются проявления неврологических симптомов, в т.ч. памяти, походки, восприятия вибрации, парестезий [18]. Однако, недостатками проведенных рандомизированных исследований пероральной терапии vV_{12} являются: небольшое количество пациентов, включенных в исследования, и кратковременность этих исследований (значительно короче срока сохранения vV_{12} в депо) [10, 14].

В Англии лечение Дв V_{12} проводится с использованием больших доз vV_{12} (по 1000 – 2000 мкг в день) при нарушении всасывания (в т.ч. при ПА). Однако, пока этот вид лечения остается нелегализованным. Пациентам с диетическим Дв V_{12} рекомендуется пероральный прием ЦКБ по 50 – 150 мкг или более ежедневно (между приемами пищи), для детей – в дозе 50 – 105 мкг ежедневно (за один – три приема). Пациенты с ПА или необратимыми заболеваниями ЖКТ должны быть осведомлены, что заместительная терапия должна проводиться всю жизнь [10]. По рекомендациям R.C. Oh et al [1], первоначально пациенты с Дв V_{12} должны получать по 1000 – 2000 мкг ЦКБ перорально в течение одной – двух недель. Поддерживающая доза составляет 1000 мкг ежедневно всю оставшуюся жизнь.

Некоторыми исследователями описаны другие альтернативные пути введения vV_{12} при его дефиците – назальный и сублингвальный. Эти способы были предложены в качестве способа снижения дискомфорта и неудобств и уменьшения стоимости лечения. Сублингвальная терапия (по 2000 мкг/сут в течение 7 – 12 дней) применима у пациентов, которые отказывались от парентерального лечения и жаловались на понос или рвоту при приеме vV_{12} внутрь. Эти способы не рекомендуются в

связи с их более высокой ценой и не изученностью эффективности [11, 16].

Эффективность терапии дефицита витамина V_{12} . Начало терапии КБ быстро улучшает самочувствие больных уже через 24 часа от начала терапии. Основой столь быстрого клинического ответа является тот факт, что мегалобластное кроветворение начинает исчезать через 12 часов от начала лечения vV_{12} , а в течение 48 часов нормальное кроветворение восстанавливается практически полностью. Следует учитывать, что мегалобластное кроветворение, обусловленное Дв V_{12} , также исчезает в течение 24 часов при приеме ФК. При исследовании костномозгового кроветворения на 3 сутки от начала лечения V_{12} или ФК об имевшем место мегалобластном кроветворении могут напоминать лишь единичные гигантские метамиелоциты [11].

Количество ретикулоцитов начинает превышать 20% (ретикулоцитоз) на 2 – 3 день лечения. Максимальный уровень ретикулоцитов регистрируется на 5 – 8 дни (ретикулоцитарный криз). Отсутствие ретикулоцитоза к этому времени может свидетельствовать либо об отсутствии Дв V_{12} , либо о наличии скрытых причин, сдерживающих эритропоэз (табл. 13). Выраженность ретикулоцитоза тем выше, чем тяжелее анемия [8, 11].

Количество эритроцитов, уровень Hb и величина Ht начинают повышаться к концу 1-й недели лечения и нормализуются в среднем к концу 2-го месяца. К концу 3-й недели количество эритроцитов, как правило, повышается выше $3 \times 10^{12}/л$. MCV часто увеличивается в течение первых 3 – 4 дней (вероятно, за счет ретикулоцитоза), затем начинает снижаться, достигая минимального значения на 25 – 78 день. Количество тромбоцитов и лейкоцитов обычно нормализуется к концу 1-й недели, хотя гиперсегментированные нейтрофилы могут выявляться в крови до 10 – 14 дней. В период восстановления нормального количества лейкоцитов иногда может отмечаться транзиторный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов [8].

Оптимальная доза vV_{12} может быть определена путем определения обеспеченности кобаламином при помощи мониторинга уровней ММК и ГЦБ в крови. Уровни ММК и ГЦБ нормализуются к концу 1 – 2-й недели, если отсутствует ХПН и другие причины повышения этих метаболитов. Если этого не происходит – диагноз Дв V_{12} сомнителен. Определение уровней КБ и ХТК во время лечения не имеет клинического значения, так как эти показатели напрямую зависят от выполняемых инъекций vV_{12} [11].

Повышенные концентрации сывороточного Fe, билирубина и ЛДГ быстро снижаются после начала специфического лечения. Уровень билирубина

и ЛДГ обычно нормализуются к концу 1-й недели лечения [8]. При существенном снижении уровня сывороточного Fe и показателей, характеризующих содержание Fe в организме (ферритин, насыщение трансферрина), целесообразно дополнительное назначение препаратов Fe [20] вследствие развития функционального дефицита Fe [1].

После начала терапии vB_{12} отмечается снижение в крови уровня ФК [20]. Из-за трудностей в исключении сопутствующего дефицита ФК рекомендовано пациентам с Дв vB_{12} дополнительное назначение ФК в дозе 400 – 1000 мкг/сут [9]. Следует учесть, что лечение Дв vB_{12} препаратами ФК без назначения vB_{12} может ухудшить состояние больного и усилить неврологическую симптоматику. Это связано с тем, что при низких запасах vB_{12} прием ФК ведет к мобилизации резерва vB_{12} для реакций, сопряженных с ФК, для синтеза ДНК. При этом уменьшается количество vB_{12} в реакциях, обеспечивающих распад и синтез жирных кислот, и играющих важную роль в нормальном функционировании нервной системы [3].

Таблица 3

Причины неадекватного ответа на терапию витамином vB_{12}

• Неправильный диагноз.
• Комбинированный дефицит (vB_{12} и ФК), леченный только vB_{12} .
• Сопутствующий дефицит железа.
• Сопутствующие гемоглобинопатии (серповидноклеточная болезнь или талассемия).
• Сопутствующая анемия хронического заболевания.
• Сопутствующий гипотиреоз.

Восстановление нормального гемопозеза на фоне терапии vB_{12} сопровождается снижением уровня калия в крови в среднем на 1 – 2 мэкв/л за 48 часов. У пациентов с гипокалиемией либо пограничным уровнем калия до лечения могут возникнуть предпосылки к развитию фатальных аритмий. Поэтому у пациентов со склонностью к гипокалиемии рекомендуется во время терапии КБ дополнительное назначение препаратов калия [8].

Усиленный синтез и распад ДНК в эритроидных предшественниках во время лечения vB_{12} сопровождается уратурией (максимально к четвертому дню лечения) и повышенным потреблением клетками фосфатов для синтеза нуклеотидов. У предрасположенных пациентов это может привести к возникновению приступов подагры [8].

Неврологические симптомы начинают уменьшаться на 1-й неделе лечения, но обычно исчезают в период с 6 недели по 3 месяц. Неврологическое улучшение не настолько прогнозируемо, как гематологические изменения. Имеется обратная за-

висимость эффективности терапии от выраженности и длительности имеющейся неврологической симптоматики. Обычно неврологическая симптоматика, длившаяся до начала лечения менее 3 месяцев, исчезает полностью. Неврологические симптомы, существовавшие более длительный срок до начала лечения, купируются не в полной мере. Остаточная нетрудоспособность, отмечаемая у 6% пациентов с неврологической симптоматикой, может сохраняться до 6 – 12 месяцев. Необратимые неврологические симптомы обычно констатируют в случае их сохранения после 6 месяцев терапии. Пациентам с задержанным улучшением неврологической симптоматики должны проводиться реабилитационные мероприятия, особенно для восстановления походки и функции мочевого пузыря и кишечника [11].

Следует отметить, что как и в случае отсутствия ретикулоцитарного криза, неадекватное или замедленное исчезновение клинических и лабораторных симптомов дефицита кобаламина на фоне лечения vB_{12} требует исключения возможных сопутствующих заболеваний, сдерживающих нормальное восстановление показателей крови (табл. 3).

Осложнения при терапии vB_{12} . Витамин vB_{12} хорошо переносится. Есть редкие сообщения о возникновении анафилактических реакций на парентеральное введение К. Нежелательные эффекты инъекций ГКБ включают: тошноту, рвоту, понос, головную боль, головокружение, лихорадку, озноб, сыпь, зуд; боль в месте инъекции, гипокалиемия во время первичного лечения, и аритмии, вторичные по отношению к гипокалиемии. Подобных эффектов не отмечено при пероральном приеме, за исключением нескольких сообщений об аллергических реакциях [10, 24]. Инъекции кажутся более аллергенными, чем таблетки. ГКБ может быть более аллергенным, чем ЦКБ, но реакции возможны с любой формой и путем введения. Иногда может быть использована десенсибилизация противогистаминными препаратами и стероидами. Депо, особенно с ГКБ, иногда порождает комплексы аутоАТ к ТК II, что не имеет серьезных клинических последствий [12].

Динамическое наблюдение. После достижения ремиссии заболевания пациенты должны находиться под динамическим наблюдением. Как правило, частота осмотров в первый год составляет 1 раз в 3 месяца. Во время осмотров оценивается клиническое состояние пациентов, проводится общеклиническое и биохимическое исследование крови, по возможности определяется уровень КБ, ММК и ГЦБ [2, 12, 18].

После установления диагноза ПА необходимо проведение ФГДС для исключения наличия опухо-

лей желудка. В последующем, контрольные ФГДС должны проводиться лишь пациентам с наличием предраковых заболеваний, либо при наличии диспесических симптомов. Контрольные ФГДС рекомендуется проводить 1 раз в 3 – 4 года, особенно пациентам с ПА моложе 60 лет [23].

Долгосрочные последствия дефицита витамина В₁₂

Риск возникновения опухолей при дефиците вВ₁₂

Дефицит ФК и вВ₁₂ приводит к повреждениям ДНК, аналогичным воздействию ионизирующего излучения, в том числе к возникновению одно- и двухнитевых разрывов ДНК. Одной из причин возникновения разрывов хромосом, являются массовые патологические включения урацила в ДНК. Эти изменения способствуют повышению риска развития злокачественных заболеваний при ДвВ₁₂.

Хотя у большинства пациентов ПА протекает доброкачественно, имеются убедительные эпидемиологические и биологические подтверждения связи этого заболевания с развитием аденокарциномы желудка и карциноидных опухолей желудка I типа. Одной из основных причин повышенного риска развития рака желудка при ПА является гипохлоргидрия, вследствие атрофических изменений слизистой оболочки. Гипоацидность приводит к чрезмерному росту нитрозамино-продуцирующих бактерий, обладающих канцерогенными свойствами. Кроме того, продукция аскорбиновой кислоты, как основного фактора защиты слизистой от активных форм кислорода, снижается при развитии атрофии слизистой оболочки желудка. Ежегодная заболеваемость раком желудка у больных ПА колеблется от 0,1% до 0,5% [23].

Гипергастринемия, вторичная по отношению к гипохлоргидрии, у пациентов с ПА является фактором риска гиперплазии энтерохромафиноподобных клетки и развития карциноидных опухолей желудка у 4% больных ПА [23]. Риск развития карциноидных опухолей желудка при ПА в 26,4 раза превышает риск развития этих опухолей во всей популяции [8]. При ПА отмечается повышение риска развития чешуйчато-клеточной карциномы пищевода в 3,3 раза по сравнению со всей популяцией. Риск развития аденокарциномы пищевода при ПА соответствует общепопуляционному. Наличие ДвВ₁₂ приводит к 2-кратному увеличению риска развития рака ротовой полости и зева [8]. Имеется небольшая, но достоверная связь между потреблением витаминов группы В и риском развития рака шейки матки. В одном из исследований установлено, что снижение риска развития рака шейки матки на фоне потребления достаточных количеств вВ₁₂ связано с уменьшением частоты предраковых заболеваний шейки матки.

Гипергомоцистеинемия. Как уже указывалось выше, характерным признаком ДвВ₁₂ является повышение в крови уровня общего гомоцистеина (ГЦ), который обладает выраженным токсическим действием на клетку. В норме избыток ГЦ катаболизируется двумя путями: при участии ФК и В₁₂, или с помощью В₆. Гипергомоцистеинемия, вызванная алиментарной недостаточностью ФК, вВ₁₂ и вВ₆, либо врожденным генетическим дефектом является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии: инсульта, коронарной патологии, заболеваний периферических артериальных сосудов [8].

У детей и молодых пациентов тяжёлая гипергомоцистеинемия (> 50 мкмоль/л) чаще всего развивается вследствие гомозиготной мутации 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТНFR). Наиболее частая мутация – замещение 677С→Т, приводит к снижению активности фермента [11]. Среди пожилых пациентов наиболее частыми причинами тяжелой гипергомоцистеинемии являются приобретенные нарушения, развивающиеся при ДвВ₁₂ и ХПН [8]. Легкая (15 – 20 мкмоль/л) или умеренная (25 – 50 мкмоль/л) гипергомоцистеинемия, как правило, является результатом приобретенного ДвВ₁₂, ФК или В₆. Гомоцистеин сыворотки обратно коррелирует с уровнем сывороточных КБ, ФК и вВ₆ [8].

Прирост общего ГЦ в плазме на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска развития ИБС примерно на 40%, что сравнимо с риском за счет прироста холестерина. У лиц с повышенным содержанием ГЦ увеличивается риск развития ишемии миокарда и смерти во всех возрастных группах независимо от курения, уровня холестерина и артериальной гипертензии. У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и уровнем ГЦ более 20 мкмоль/л смертность в 6 раз выше, чем у лиц с уровнем ГЦ ниже 9 мкмоль/л. Повышение уровня ГЦ – независимый фактор риска развития рестеноза у больных ИБС.

Риск развития цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических артерий при повышении уровня ГЦ даже выше, чем для коронарной болезни. Исследователи Европейского проекта по гипергомоцистеинемии (ЕСАРН) повышенный уровень ГЦ рассматривают как независимый фактор риска сосудистых заболеваний, аналогичный курению и гиперлипидемии [11]. Повышение уровня ГЦ на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска развития патологии мозговых артерий в 1,5 раза и периферических артерий – в 6,8 раз.

Увеличение концентрации ГЦ в крови (более 22 мкмоль/л) приводит к 4-кратному повышению

риска виникнення тромбоза глибоких вен. Механізм, посредством якого ГЦ може приводити до тромбозу і судинним ускладненням до кінця не розкриті. Патологічні зміни, обумовлені гіпергомоцистеїнемією, свідчать про глибокі порушення нормальної функції ендотеліальних кліток і системи гемостазу. Считается, що ГЦ швидко окисляється в плазмі крові з утворенням великої кількості радикалів, що містять активний кисень. При цьому відбувається пошкодження кліток ендотелію, а також окислення ліпопротеїнів низької щільності. Пошкодження ендотелію призводить до угнетення синтезу оксиду азоту і сульфатованих глікозаміногліканів, що сприяє підвищенню агрегаційної здатності тромбоцитів. При гіпергомоцистеїнемії знижується синтез простагліцину і посилюється проліферація гладком'язових кліток судинної стінки. Все це разом призводить до розвитку судинної патології [11].

По-мнению інших дослідників, рівень ГЦ не є безпосередньою причиною ураження судин, а лише біохімічним маркером, свідченням про запалення, що лежить в основі атеросклерозу і розвитку серцево-судинної патології. Являється доказаним фактом зниження рівня ГЦ в результаті прийому ФК з додаванням або без вітамінів групи В. В той же час прийом тільки vB_{12} і vB_6 має менш виражений ефект. Показано, що прийом ФК по 5 мг/сут і vB_{12} по 250 мкг/сут впродовж 12 тижнів призводить до зниження рівня ГЦ в плазмі крові на 32%. В іншому дослідженні доведено ефективність прийому vB_{12} по 500 мкг/сут, ФК по 0,8 мг і vB_6 по 3 мг/сут впродовж 4 місяців.

Установлено зв'язок ризику розвитку сенильного остеопорозу з підвищеним рівнем ГЦ. У осіб з високим рівнем ГЦ ризик виникнення переломів зростає в 2–4 рази. Також встановлено, що прийом vB_{12} і інших вітамінів групи В знижує резистентність до інсуліну у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Рівень ГЦ вище 15 мкмоль/л збільшує ризик деменції і хвороби Альцгеймера в 2 рази. У пацієнтів з хворобою Альцгеймера і зниженим рівнем КБ частіше виявляються поведінкові і психологічні симптоми деменції, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем КБ. У пацієнтів з депресіями різного генезу більш високі рівні КБ в крові пов'язані з кращими результатами лікування і додавання до лікування vB_{12} покращує результати лікування антидепресантами.

Гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і розглядається як одна з причин антифосфо-

ліпидного синдрому. Гіпергомоцистеїнемія і антифосфоліпідний синдром можуть призвести до виникнення ускладнень вагітності: гестозу, фетоплацентарної недостатності, інфарктів і відшарування плаценти, внутрішньоматеринської смерті плода. Гіпергомоцистеїнемія – один з факторів народження дітей з дефектами розвитку нервової трубки і звичайних викидень. Адекватне забезпечення вагітних жінок ФК надійно знижує частоту дефектів нервової трубки. Це є одним з основних обґрунтувань багатого продуктів харчування ФК. Доведено зв'язок між рівнем B_{12} у матерів і ризиком розвитку дефектів нервової трубки. Тому в даний час розглядається можливість багатого продуктів харчування не тільки ФК, але і B_{12} .

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева С. А., Гончаров Я. П. Анемии. Киев: Логос, 2004: 408 с.
2. Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (suppl): 693 – 696.
3. Andres E., Dali-Youcef N., Vogel T. et al. Oral cobalamin (vitamin B12) treatment. An update. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2009; 31: 1 – 8.
4. Andrès E., Vogel T., Federici L. et al. Cobalamin Deficiency in Elderly Patients: A Personal View. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2008; Article ID 848267: 7 p.
5. Antony A.C. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology. Basic principles and practice.* 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone, 2000: 446 – 485.
6. Aslinia F., Mazza J.J., Yale S.H. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(№3): 236 – 241.
7. Butler C.C., Vidal-Alaball J., Cannings-John R., et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam. Pract.* 2006; 23(№3): 279 – 285.
8. Carmel R., Green R., Rosenblatt D.S., Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hematology* 2003; 62 – 80.
9. Chan J. C. W., Liu H. S. Y., Kho B. C. S. et al. Longitudinal study of Chinese patients with pernicious anaemia. *Postgrad. Med. J.* 2008; 84: 644 – 650.
10. Dali-Youcef N., Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009; 102: 17 – 28.
11. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2068–2079.
12. Fernández-Bañares F., Monzón H., Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(№37): 4644 – 4652.
13. Goringe A., Ellis R., McDowell I. et al. The limited value of methylmalonic acid, homocysteine and holotranscobalamin in the diagnosis of early B12 deficiency. *Haematologica* 2006; 91: 231 – 234.
14. Hvas A.M., Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency – an update. *Haematologica* 2006; 91: 1506 – 1512.

15. *Kaferle J., Strzoda C.E.* Evaluation of Macrocytosis. American Family Physician 2009; 79(№3): 203 – 208.

16. *Kaptan K., Beyan C., Ifran A.* Helicobacter pylori and vitamin B12 deficiency. Haematologica 2006; 91: ELT10.

17. *Klee G.G.* Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. Clin Chem. 2000; 46(№8B): 1277–1283.

18. *Lahner E., Annibale B.* Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. World J. Gastroenterol. 2009; 15(№41): 5121–5128.

19. *Lindenbaum J., Rosenberg I.H., Wilson P.W.F et al.* Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am .J .Clin. Nutr. 1994; 60: 2 – 11.

20. *Oh R.C., Brown D.L.* Vitamin B12 Deficiency. American family physician 2003; 67 (№5): 979 – 986.

21. *Ryan-Harshman M.* Vitamin B12 and health. Can Fam Physician 2008; 54(№4): 536–541.

22. *Snow C.F.* Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 1289–98.

23. *Toh B.H., van Driel I.R., Gleeson P.A.* Pernicious anemia. N. Engl .J. Med .1997; 337: 1441–1448.

24. *Ye W., Nyren O.* Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalized for pernicious anaemia. Gut 2003; 52: 938–41.

25. *Watanabe F.* Vitamin B₁₂ Sources and Bioavailability. Exp. Biol. Med. 2007; 232: 1266 – 1274.

ДЕФИЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ЛЕКЦІЯ, ЧАСТИНА 2)

Гусєва С.А. , Гончаров Я.П.

Резюме. У лекції надано сучасні дані про діагностику й диференціальну діагностику дефіциту вітаміна В₁₂. Основна увага надана алгоритмам лікування дефіциту вітаміна В₁₂.

Ключові слова: дефіцит вітаміна В₁₂, діагноз, диференційний діагноз, лікування.

ДЕФИЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ЛЕКЦІЯ, ЧАСТИНА 2)

Гусєва С.А. , Гончаров Я.П.

The lecture summarizes the current knowledge about diagnosis and differential diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. The basis attention are given on algorithms of the treatment of vitamin B₁₂ deficiency.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, causes, clinica feature, diagnosis.

Адреса для листування:

Гусєва Світлана Анатоліївна
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
М. Київ, вул. Дорогожицька 9
Тел. (044) 483-16-61

Надійшла 15.06.2011