The background of the cover is a microscopic image of numerous red blood cells (erythrocytes) in a light yellowish fluid. The cells are circular and have a characteristic biconcave appearance with a darker center. They are scattered across the entire page.

А.В. Воробель

**ОСНОВИ
ГЕМАТОЛОГІЇ**

Монографія

Міністерство освіти і науки України
Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника

А.В. Воробель

Основи гематології

Монографія

м.Івано-Франківськ
“Плай”
2009

УДК 616.15
ББК 54.11
В75

Рецензенти:

- доктор медичних наук, професор **Я. І. Виговська**, інститут патології крові та трансфузійної медицини Академії медичних наук України, м. Львів;
- кандидат медичних наук, старший науковий співробітник **А. А. Мазурок**, інститут патології крові та трансфузійної медицини Академії медичних наук України, м. Львів;
- завідувач кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського медичного університету, доктор медичних наук, професор **Л. М. Заяць**.

Воробель А. В.

В75 Основи гематології: монографія / А. В. Воробель. – Івано-Франківськ : Видавництво “Плай” ЦІТ Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, 2009. – 148 с.
ISBN 978-966-640-249-6

Монографія містить інформацію про особливості кістково-мозкового кровотворення. У ній висвітлені причини, розвиток, прояви захворювань крові (анемій, гемобластозів, лімфом, геморагічних діатезів).

Цитологічні особливості основних гематологічних захворювань проілюстровані кольоровими фото.

Висвітлюються питання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при лікуванні хворих із захворюваннями крові.

Подаються результати дослідження калікреїн-кінінової системи крові при внутрішньосудинному гемолізі. Обґрунтовано використання гепарину та інгібіторів протеаз при внутрішньосудинному гемолізі.

Монографія розрахована на студентів-біологів.

УДК 616.15
ББК 54.11

ISBN 978-966-640-249-6

© Воробель А.В., 2009,
© Видавництво “Плай” ЦІТ Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, 2009.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Кістковомозкове кровотворення	6
1.1. Загальна схема гематопоезу	6
1.2. Лейкоцитопоез.....	10
1.3. Еритропоез.....	17
1.4. Тромбоцитопоез.....	17
1.5. Диференціювання лімфоцитів.....	18
Розділ 2. Методи дослідження в гематології.....	22
Розділ 3. Анемії.....	27
3.1. Гостра постгеморагічна анемія.....	28
3.2. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення.....	28
3.2.1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА).....	28
3.2.2. Мегалобластні анемії.....	42
3.2.3. Апластична анемія (АА).....	47
3.3. Гемолітичні анемії (ГА).....	49
3.3.1. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені змінами мембрани еритроцитів (мембранопатії).....	49
3.3.2. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені змінами активності ферментів (ензимопатії).....	50
3.3.3. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням синтезу гемоглобіна (гемоглобінопатії).....	52
3.3.4. Імунні гемолітичні анемії.....	55
3.3.5. Гемолітичні анемії, пов'язані з механічним пошкодженням оболонки еритроцитів.....	58
Розділ 4. Лейкозогенез – загальні поняття.....	59
Розділ 5. Гострі лейкози (ГЛ).....	64
Розділ 6. Хронічні лейкози.....	72
6.1. Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).....	72
6.2. Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ).....	76
6.3. Мієломна хвороба (МХ).....	81
Розділ 7. Злоякісні лімфоми.....	85
7.1. Лімфогранульоматоз (ЛГМ).....	85
7.2. Неходжкінські лімфоми (НХЛ).....	89
Розділ 8. Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (ТСК).....	94
Розділ 9. Геморагічні захворювання.....	101
9.1. Система гемостазу.....	101

9.2. Спадкові коагулопатії.....	105
9.3. Патологія мегакаріоцитарного апарату.....	110
Розділ 10. Каллік্রেїн-кінінова система при внутрішньосудинному гемолізі.....	118
10.1. Каллік্রেїн-кінінова система і коагуляційний гомеостаз при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗК).....	118
10.2. Каллік্রেїн-кінінова система плазми крові при переливанні несумісної крові в умовах призначення гепарина.....	124
10.3. Каллік্রেїн-кінінова система плазми крові у хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом на фоні лікування з включенням гепарина.....	132
10.4. Вплив попереднього введення контрикала на кінінову та зсідаючу системи крові при гострому внутрішньосудинному гемолізі, викликаному переливанням гетерокрові.....	138
Список використаної літератури.....	145

ВСТУП

Гематологія – наука про кров. До гематологічних відносять хвороби, в основі розвитку яких лежать розлади та неоплазії клітин крові, а також порушення гемостазу, які супроводжуються переважно кровотечами.

Гематологія є предметом, який має міждисциплінарний характер. Це зумовлено тим, що кров є унікальною комунікаційною тканиною, яка бере участь практично в усіх реакціях організму (адаптаційних, компенсаторних, патологічних).

З гематології беруть свої витоки такі науки, як імунологія, гематостазіологія, трансфузіологія, трансплантологія.

Катастрофа на Чорнобильській атомній електростанції суттєво змінила стан екології в Україні, посилила негативний вплив факторів зовнішнього середовища на організм людини, зокрема, на найбільшу – кровотворну систему.

Широке впровадження в клінічну практику імунофенотипових, цитогенетичних, молекулярно-генетичних методів призвело за останні 20 років до еволюції поглядів на розуміння механізмів розвитку та причин гематологічних хвороб.

В монографії в стислій та доступній формі висвітлені питання кістково мозкового кровотворення, причини, розвиток та прояви захворювань системи крові (анемій, гемобластозів, злоякісних лімфом, геморагічних захворювань) на основі даних сучасної літератури.

Питання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при лікуванні захворювань системи крові висвітлені в окремому розділі.

Цитологічні особливості основних гематологічних захворювань проілюстровані кольоровими фото.

В окремому розділі підсумовані результати дослідження з вивчення каллік্রেїн-кінінової системи крові при внутрішньосудинному гемолізі. Обґрунтовано використання гепарину та інгібіторів протеаз при внутрішньосудинному гемолізі.

Монографія розрахована на спеціалістів-біологів, лікарів-лаборантів.

РОЗДІЛ 1. КІСТКОВОМОЗКОВЕ КРОВОТВОРЕННЯ

1.1. Загальна схема гематопоезу

Клітини крові мають обмежену тривалість існування, тому вони утворюються в організмі постійно. Так, добова потреба організму дорослої людини в нових лімфоцитах становить 10^9 клітин, гранулоцитах — 10^{11} клітин, а в еритроцитах — $2,3 \cdot 10^{11}$ клітин. Різні клітини крові утворюються в різній кількості залежно від потреб організму. Тому кровотворення є дуже складним процесом з чіткими системами регулювання та контролю.

Усі клітини крові в дорослому організмі утворюються в червоному кістковому мозку, гематопоетично активна частина якого у дорослої людини займає об'єм близько двох літрів. Червоний кістковий мозок відносять до *первинних лімфоїдних органів*, оскільки всі лімфоцити в організмі також походять з кісткового мозку. В ембріона функцію органа кровотворення спочатку бере на себе позазародкова мезодерма жовткового мішка, потім печінка та селезінка, а починаючи з 5-го місяця розвитку плоду людини — кістковий мозок.

Стовбурові кровотворні клітини крові. Клітини крові всіх типів беруть початок від стовбурових кровотворних клітин (СКК). Здатність СКК до диференціювання в різні типи клітин крові називають *плюрипотентністю* (від англ. *plurality* — множинність, *potency* — можливість). Процес утворення клітин крові називають *гематопоезом*, або *гемопоезом*. Тому стовбурову кровотворну клітину ще називають *плюрипотентною гематопоетичною*, або *гемопоетичною клітиною*. За різними підрахунками, кількість СКК становить 0,01 — 0,05 % усіх клітин кісткового мозку людини.

Стовбурова клітина має дві важливі ознаки — вона здатна до відновлення своєї популяції шляхом поділу і може давати початок будь-яким популяціям клітин крові. Тобто поділ СКК може відбуватися як з диференціюванням, так і без нього.

Стовбурові клітини містять овальне ядро, добре розвинену цитоплазму і на вигляд нагадують яечню. Важливою характеристикою СКК є поверхневий маркер CD34, який майже відсутній на зрілих клітинах крові. СКК продукують важливий ростовий фактор, який дістав назву *фактора стовбурових клітин* (ФСК).

Таким чином, СКК здатні аутокринно стимулювати свій поділ.

У кістковому мозку можна знайти різні за морфологічними ознаками типи гемопоетичних клітин, які утворюються з плюрипотентної стовбурової

кровотворної клітини. Різні типи гемопоетичних клітин репрезентують різні шляхи диференціювання стовбурової клітини.

Клони клітин, що утворюються з цих клітин-попередників, удалося виявити у вигляді колоній у селезінці смертельно опромієних мишей після трансплантації їм кісткового мозку від здорових тварин цього самого виду. Тому вихідні клітини-попередники назвали *колонієтворними одиницями* (КТО). Нині процес утворення КТО вивчають *in vitro* при культивуванні клітин кісткового мозку на спеціальних напівтвердих середовищах. Розрізняють кілька типів КТО залежно від напряму та стадії диференціювання СКК: КТО-Е — попередники еритроцитів, КТО-Т — попередники тромбоцитів (мегакаріоцитів), КТО-МГ — попередники моноцитів і гранулоцитів та КТО-Л — попередники лімфоцитів.

Попередником усього міелоїдного ряду вважають КТО-ГЕММ (гранулоцитарно-еритроцитарно-моноцитарно-мегакаріоцитарну КТО). Далі КТО-ГЕММ дає початок трьом КТО: КТО-МГ, КТО-Т, КТО-Е. У свою чергу, з КТО-МГ утворюються більш спеціалізовані КТО: попередники моноцитів і попередники гранулоцитів. Таким чином, вивчаючи властивості різних КТО, можна встановити родинні зв'язки між клітинами крові та відтворити схему гематопоезу [2, 20–22, 25, 30].

На сьогодні загальноприйнятою є така схема гематопоезу (рис.1). Стовбурова клітина спочатку обирає один з двох напрямів диференціювання: міелоїдний або лімфоїдний. Міелоїдний шлях диференціювання зумовлює утворення гранулоцитів (еозинофілів, базофілів, нейтрофілів), а також моноцитів, еритроцитів і мегакаріоцитів, а лімфоїдний — утворення В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів та НК-клітин.

Мегакаріоцити — багатоядерні клітини, які утворюються в разі неповного поділу клітини, під час якого відбувається поділ ядра без поділу цитоплазми. У процесі “відшнуровування” від мембрани маленьких без'ядерних везикул з мегакаріоцитів утворюються тромбоцити.

СКК з кожним поділом все більше диференціюються і через кілька десятків поділів перетворюються на спеціалізовані клітини крові. Вважають, що перші етапи диференціювання можуть бути зворотними, тобто клітина за певних умов може дедиференціюватися і почати інший шлях розвитку. Останні етапи диференціювання завжди чітко детерміновані і є незворотними.

1.2. Лейкоцитопоез

З *мієло-моноцитарної стовбурової клітини* утворюється клітина, яка дає початок двом лейкоцитарним лініям (див. мал.1). Одна з них унаслідок багаторазового поділу завершується утворенням *моноцитів* і далі *макрофагоцитів*, а друга через стадії *мієлобласта*, *промієлоцита*, *мієлоцита* і *метамієлоцита* дає початок усім формам гранулоцитів.

Після виходу з кісткового мозку лейкоцити циркулюють упродовж певного проміжку часу в кров'яному руслі, звідки з кров'ю переміщуються в периферичні тканини або лімфоїдні органи, де й виконують свої функції. В крові здорової дорослої людини концентрація лейкоцитів коливається від 4000 до 10 000 в 1 мкл. При різних патологічних станах та інфекціях можуть спостерігатися зміни в концентрації лейкоцитів, як правило, збільшення їх кількості — *лейкоцитоз*.

Лейкоцити лише умовно можна назвати клітинами крові. Кров не є місцем постійного перебування лейкоцитів. Тільки на певному етапі свого існування білі клітини крові циркулюють у кров'яному руслі. Якщо еритроцити перебувають у крові в середньому 120 діб, тромбоцити — 10 діб, то лейкоцити — від 10 год до 2 діб. Потім лейкоцити залишають судинну систему і переміщуються у периферичні тканини або спеціалізовані лімфоїдні органи, для того, щоб виконувати там свою функцію. Отже, кров і лімфа є транспортною системою, яка доставляє лейкоцити від місця їх утворення — червоного кісткового мозку — до інших органів та тканин.

Важливою особливістю лімфоцитів і моноцитів є те, що вони надходять у кров не повністю зрілими. Останні етапи дозрівання вони проходять після контакту з антигеном, який відбувається у периферичних лімфоїдних органах (для лімфоцитів) та у тканинах (для моноцитів). До зустрічі з антигеном лімфоцити називають *наївними*. Перший контакт з антигеном називають “праймуванням” (від англ. *priming*) лімфоцитів. Після антигенної стимуляції вони проліферують і перетворюються на клітини, що здатні виконувати певні притаманні їм функції. Гранулоцити надходять у кров уже повністю диференційованими і функціонально повноцінними.

Першими клітинами, які “зустрічають” чужорідний антиген, що потрапив в організм, є *місцеві лейкоцити тканин*, які вже вийшли із судинної системи й “оселилися” в тканині. Це тканинні макрофаги (гістіоцити), дендритні клітини, гладкі клітини (мастоцити) та базофіли, а також деякі популяції лімфоцитів. Саме місцеві лейкоцити виконують функцію активації процесів запалення та ініціюють імунну відповідь. Важливо, що всі лейкоцити тканин походять від

кістковомозкових попередників і певні етапи свого розвитку проходять у кровотоці. Взагалі, більше половини лейкоцитів знаходиться за межами судинного русла — у міжклітинному просторі різних тканин, де вони виконують функцію місцевого захисту. В кров та лімфі, як правило, міститься не більш як 20 %, а в кістковому мозку та лімфоїдних органах — приблизно 30 % лейкоцитів.

Кров і лімфа транспортують лейкоцити до місця призначення — певної тканини, в якій ці клітини мають виконувати свої функції. Лейкоцити здатні розпізнавати ендотелій судин різних органів і тканин, взаємодіяти з ендотеліальними клітинами і проникати між клітинами судин у навколишні тканини.

Головною функцією лейкоцитів є захист організму. Лейкоцити можна поділити на три великі групи — гранулоцити, моноцити та лімфоцити. Гранулоцити, або поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯЛ), представлені нейтрофілами, еозинофілами та базофілами; клітини моноцитарного ряду — моноцитами, макрофагами й дендритними клітинами (ДК), а лімфоцити — Т- і В-клітинами та природними кілерами. Клітини кожної з цих груп мають свої характерні особливості морфології та функціональної спеціалізації. Зміни у співвідношенні різних типів лейкоцитів у крові, а також загальної їх кількості є важливим діагностичним критерієм. Тому з метою дослідження функціонального стану організму часто роблять аналіз розгорнутої формули крові — підрахунок відносної кількості всіх основних типів клітин крові.

Усі лейкоцити мають низку спільних властивостей: здатність до міграції, адгезії та діapedезу, причому ці клітини можуть виконувати свої функції і за межами кровоносних та лімфатичних судин [2, 20–22, 25, 30].

Диференціювання ПМЯЛ. Із комітованих стовбурових клітин утворюються мієлобласти. З мієлобластів під впливом факторів диференціювання Г-КСФ та інших цитокінів утворюються попередники гранулоцитів — промієлоцити, з яких формуються мієлоцити. Мієлоцит перетворюється на ПМЯЛ — нейтрофіли, еозинофіли, базофіли. Тривалість дозрівання гранулоцитів у кістковому мозку — 8 — 14 діб. Нейтрофіли мають характерне паличкоподібне або полісегментарне ядро зі специфічною зернистістю в цитоплазмі. Розмір клітин — 9 — 15 мкм.

Зрілі ПМЯЛ затримуються в синусах кісткового мозку 3 — 4 доби. Близько 95 % нейтрофілів міститься в кістковомозковому пулі і створюють так званий кістковомозковий резерв.

Частина зрілих нейтрофілів мігрує в кров'яне русло і формує циркулюючий та маргінальний (пристінковий) пули, які перебувають у динамічній рівновазі. Тривалість циркуляції нейтрофілів у крові становить 6 — 7 год. У кров'яному руслі нейтрофіли тісно взаємодіють з ендотелієм і створюють пристінковий пул. Особливо багато, а деякі автори вважають, що більшість нейтрофілів знаходиться в пристінковому пулі кровоносних судин легень. Контактуючи з ендотелієм, нейтрофіли постійно мігрують у тканини і перебувають там 2 — 5 діб, після чого гинуть, міграція в тканини незворотна. Під час запальних процесів нейтрофіли з кістково-мозкового й пристінкового пулів швидко відходять у кров, звідти в місця запалення, де й виконують свої захисні функції. Щодня з кісткового мозку в кров виходить приблизно 10^9 нейтрофілів, а під час гострих запальних процесів — у 10 — 20 разів більше; при цьому можуть з'являтися й незрілі клітини.

Нейтрофіли відіграють визначальну і постійну роль у протинфекційному захисті. Активність нейтрофілів тісно пов'язана з гранулами, що містять ряд ферментів і біологічно активних речовин. Виділяють два основних види гранул — азурофільні (первинні) та специфічні (вторинні). Азурофільні гранули виникають у промієлоцитах шляхом відбрунькування з внутрішнього боку апарату Гольджі і містять бактерицидні речовини (мієлопероксидазу, лізоцим, катіонні білки, дефенсини, нейтральні протеази — еластазу, колагеназу, катепсин G, кислі гідролази). Специфічні гранули з'являються пізніше, на стадії мієлоцита, відбруньковуючись від зовнішньої опуклої частини апарату Гольджі, і містять лізоцим, колагеназу, лактоферин, білок, який зв'язує вітамін V_{12} , у невеликій кількості катіонні білки й дефенсини. Виділено дуже маленькі С-часточки, що містять катепсини [2, 25, 30].

Різні субпопуляції лейкоцитів мають різну функціональну спеціалізацію, причому під час імунної відповіді лейкоцити з різними функціями взаємодіють між собою. Нейтрофіли та активовані моноцити є основою неспецифічного захисту організму. З гранулоцитами й моноцитами тісно взаємодіє система специфічного захисту, представлена лімфоцитами. Загалом можна сказати, що гранулоцити й моноцити виконують ефекторні функції, виводять антиген з організму, зумовлюють запалення та інші реакції природного імунітету, а лімфоцити прямо чи опосередковано спрямовують їхні функції на зниження тих чи інших антигенів. В-Лімфоцити продукують антитіла, за допомогою яких фагоцити розпізнають антигени і ефективніше їх фагоцитують. Т-Лімфоцити здатні активувати макрофаги після того, як розпізнають представлений на їхній поверхні антиген. Фактори системи неспецифічного захисту, що спричинюють

процеси запалення, також дуже важливі для індукування специфічних імунних реакцій. Тому імунну відповідь завжди потрібно розглядати в контексті тісної взаємодії факторів неспецифічного захисту і специфічних імунних механізмів, що призводить у результаті до елімінації чужорідного антигену [2, 30].

Гранулоцити – найбільша (50-70 %) субпопуляція лейкоцитів крові. Вони відрізняються від інших клітин наявністю характерних гранул у цитоплазмі, які виявляються при забарвленні клітин специфічними барвниками, наприклад, азуром, гематоксиліном та еозином. Залежно від того, якими барвниками – нейтральними, кислими чи лужними – забарвлюються ці гранули, гранулоцити відповідно поділяють на нейтрофіли, еозинофіли та базофіли.

Основною функцією гранулоцитів є захист від мікроорганізмів та позаклітинних паразитів. Цей захист здійснюється не лише завдяки здатності до фагоцитозу, а й унікальній особливості гранулоцитів – здатності до екзоцитозу вмісту гранул, індукування процесів запалення та позаклітинного перетравлювання патогенних агентів.

Гранулоцити розвиваються в кістковому мозку понад 15 діб і виходять з нього на кінцевому етапі диференціювання. Тому зрілі гранулоцити не можуть ділитися. Тривалість їхнього життя на периферії найменша серед усіх лейкоцитів і становить усього кілька діб. Це пов'язано з тим, що гранулоцити мають дуже великий потенціал руйнівної дії, і в разі їх надмірної активації можуть бути ушкоджені власні тканини організму. Саме тому функціонально активні гранулоцити позбавлені можливості розмножуватися і мають таку коротку тривалість життя. Однак саме завдяки тому, що гранулоцити надходять у кров уже в зрілому стані, вони здатні негайно реагувати на проникнення чужорідного агента в організм [2, 25, 30].

Нейтрофіли є основною субпопуляцією гранулоцитів (93 – 96 %). І. І. Мечников дав нейтрофілам назву *мікрофаги*, на відміну від *макрофагів* через порівняно невеликий їх розмір (10 – 17мкм). Ще одну назву – *поліморфно-ядерні лейкоцити (ПМЯЛ)* ці клітини дістали завдяки характерній сегментованій будові ядра. Причому сегментація ядра нейтрофілів зростає в процесі їх диференціювання і дозрівання. У формулі крові, як правило, окремо підраховують кількість незрілих (юних), паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів. У нормі незрілі нейтрофіли не повинні надходити в кров і їх кількість не повинна перевищувати 1 %. Під час гострих інфекцій число незрілих нейтрофілів у крові різко зростає у зв'язку з посиленням міграції їх з кісткового мозку.

Сегментоване ядро є “неповноцінним”, оскільки “не дозволяє” нейтрофілам ділитися, однак завдяки цій особливості нейтрофіли можуть витягуватися і проникати між клітинами в зоні запалення. Нейтрофіли знаходяться у кровотоці лише кілька годин, після чого мігрують у слизові оболонки, де виконують функцію захисту від патогенних бактерій.

У цитоплазмі нейтрофілів є гранули трьох типів, що містять різні антимікробні білки, пептиди та ферменти, за допомогою яких вони знищують фагоцитовані бактерії. Первинні (азурофільні) гранули містять мієлопероксидазу, лізоцим та катіонні білки. Вторинні гранули містять лактоферин – білок, який зв’язує ціанокобаламін, лізоцим та інші антимікробні білки й пептиди, що мають здатність ушкоджувати мембрану бактерій (наприклад, дефензини). Третинні гранули є, по суті, лізосомами й містять кислі гідролази – протеїнази, пептидази, ліпази, дезоксирибонуклеази тощо.

Нейтрофіли здатні фагоцитувати й знешкоджувати більшість бактерій, що проникають в організм. Для розпізнавання бактерій нейтрофіли мають на своїй поверхні спеціальні лектинові рецептори, які взаємодіють з клітинними стінками мікроорганізмів, а також рецептори до найважливіших опсонинів: білків гострої фази, С3b-компонента комплементу та Fc-фрагментів імуноглобулінів. Попередня опсонізація бактерій комплементом і антитілами значно підвищує ефективність фагоцитозу їх нейтрофілами.

За перехресного зв’язування Fc-рецепторів нейтрофілів полівалентними антигенами вміст гранул може вивільнятися назовні. Ферменти, що виділяються з гранул нейтрофілів, можуть ушкоджувати тканини, внаслідок чого формується осередок запалення з гнійним умістом — абсцес. Гній складається переважно з нейтрофілів та їхніх залишків. Цікаво, що нейтрофіли, які становлять більшість білих кров’яних тілець, насправді не білі. Завдяки наявності в гранулах мієлопероксидази — білка, що містить гем, нейтрофіли мають зелений колір. Тому гній, як правило, зелений, а при змішуванні з еритроцитами набуває жовтого кольору.

Нейтрофіли першими проникають у зону запалення, тому їх називають *клітинами гострої фази запалення*. Хемотаксичну активність відносно нейтрофілів мають продукти активації комплементу C3a та C5a, інтерлейкін-8, білки бактерій із залишком формілметіоніну на N-кінці, різні фактори запалення, що виділяються при дегрануляції базофілів і мастоцитів. Важливо, що медіатори запалення індують експресію на судинному ендотелії адгезивних молекул P-селектину, що є маркером, за допомогою якого нейтрофіли визначають місце виходу із судини в прилеглі тканини. Характерною властивістю

нейтрофілів є здатність до існування в анаеробних умовах завдяки гліколізу, що дає їм змогу виконувати захисні функції в осередках запалення з обмеженим доступом кисню [2, 20–22, 25, 30].

Еозинофіли становлять 2 – 4 % усіх лейкоцитів крові або 4 —7 % усіх гранулоцитів, що знаходяться у кровотоці. Кількість еозинофілів у крові може різко змінюватися під дією стресових факторів, наприклад фізичних навантажень, а також під час різних патологічних процесів в організмі. Стійке збільшення кількості еозинофілів у крові свідчить, швидше за все, про наявність в організмі паразитарної інфекції чи розвиток алергії. Остаточну функцію еозинофілів не встановлено, проте вважають, що вони відіграють важливу роль у захисті організму від паразитів, головним чином гельмінтів. Адгезія еозинофілів на поверхні паразита та вивільнення вмісту гранул у зону контакту призводить до перетравлювання клітин паразита. Можлива роль еозинофілів і в протипухлинному захисті.

Гранули еозинофілів містять *головний лужний білок* (MBP — від англ. *major basic protein*), а також *катіонний білок еозинофілів*, які є токсичними відносно клітин паразитів і бактерій. Завдяки наявності MBP у гранулах цитоплазма еозинофілів забарвлюється кислими барвниками, наприклад еозином, від якого і походить назва цих клітин [2, 22, 25, 30].

Базофіли становлять 0,5-1% усіх лейкоцитів крові. Їхні гранули містять анафілатоксичні речовини: білок анафілатоксин, гістамін, гепарин, хондроїтинсульфат, а також інші медіатори запалення і забарвлюються лужними барвниками. На поверхні базофілів знаходяться рецептори до Fc-фрагментів IgE (FcεRI) та C3a- і C5a-компонентів комплементу. Зв’язані з FcεRI молекули IgE можуть взаємодіяти з антигеном, унаслідок чого базофіл активується і вивільняє вміст гранул [2, 20–22, 25, 30].

Локальна активація значної кількості базофілів призводить до розширення стінок капілярів, набряку тканин, залучення до осередку інших лейкоцитів та активації процесів запалення. Аналогічні процеси відбуваються при зв’язуванні з поверхнею базофілів C3a та C5a — продуктів, що супроводжують активацію комплементу. Крім базофілів подібну функцію в організмі виконують мастоцити. У разі надмірної активації базофілів і мастоцитів спостерігається алергічний стан, що дістав назву гіперчутливості негайного типу.

Інтерлейкін 3 є найважливішим фактором диференціювання базофілів людини. У високих концентраціях він здатний також активувати зрілі базофіли. Такі гематопоетичні фактори, як ГМ-КСФ, ІЛ-5, фактор росту нервів (ФРН) та

інші, діють синергічно з ІЛ-3. Головними хемокінами, які залучають базофіли в зону запалення, є CXCL8 (ІЛ-8) та CCL2 (MCP-1).

Моноцити становлять 4 – 8 % усіх лейкоцитів периферичної крові та близько 5 % клітин аферентної лімфи. Розмір моноцитів становить 12 – 20 мкм. На відміну від гранулоцитів моноцити не містять цитоплазматичних гранул і мають добре сформоване округле ядро характерної підково- чи ниркоподібної форми. Від лімфоцитів моноцити відрізняються тим, що вони не синтезують власних, специфічних до антигену рецепторів [2, 22, 25, 30].

Іноді імунологи називають моноцити *A-клітинами* завдяки їх здатності до адгезії на різних субстратах, наприклад, колагені, фібрині, вітронектині, склі, пластику тощо.

Розрізняють незрілі моноцити, що циркулюють у крові, та зрілі їхні похідні, до яких належать тканинні макрофаги і ДК. Незрілі моноцити мають округлу форму і невеликі розміри, а тканинні моноцити, як правило, — амейбодну форму з псевдоподіями та дендритами, утвореними за рахунок вигинів плазматичної мембрани [2, 20, 21, 25, 30].

Утворення моноцитів стимулює М-КСФ і пригнічує Г-КСФ.

Моноцити є “професійними” фагоцитами. Здатність до фагоцитозу в них виражена більше, ніж у інших лейкоцитів. Для розпізнавання чужорідних агентів моноцити використовують низку лектинових рецепторів, а також рецептори до СЗв-компонента комплексу та Рс-фрагментів антитіл.

Специфічним маркером клітин моноцитарного ряду є поверхневий антиген CD 14, який є рецептором для фактора, що зв’язує ліпополісахарид (ЛПС) бактерій. У той час, як для активації гранулоцитів потрібен лише один сигнал від антигену, моноцити потребують два активаційних сигнали — від антигену та від клітинного мікроочередня. Характерною ознакою моноцитів є здатність до процесингу та презентації фагоцитованих антигенів у комплексі з МНС II. Такі презентовані антигени можуть розпізнаватися Т-лімфоцитами, причому функції моноцитів і Т-клітин взаємопов’язані: моноцити можуть активувати Т-клітини й отримувати від них активаційні сигнали. Отже, моноцити функціонально ближчі до лімфоцитів, ніж гранулоцити, оскільки їхні функції можуть регулюватися не тільки антитілами, а й Т-лімфоцитами.

Макрофаги називають клітинами-прибиральницями, або клітинами-санітарами, оскільки вони звільняють організм від решток загинувших клітин, апоптичних тілець, імунних комплексів, що циркулюють або відкладаються в тканинах, тощо. Крім того, макрофаги здатні фагоцитувати й знешкоджувати різні патогенні мікроорганізми.

Тканинні макрофаги, або гістіоцити, утворюються з моноцитів крові, які мігрують у різні органи, де вони диференціюються і виконують функцію захисту та очищення відповідних тканин. Макрофаги різних органів різняться за морфологією і мають спеціальні назви. Макрофаги печінки називають *клітинами Купфера*, макрофаги легень — *альвеолярними фагоцитами*, макрофаги центральної нервової системи — *клітинами астроглії*, макрофаги ниркових клубочків — *клітинами мезанглії* тощо. Ашоф у 1924 р. відніс макрофаги разом з ендотеліальними клітинами до *ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС)*, хоча ці клітини, до речі, не належать ні до ретикулярних, ні до ендотеліальних клітин. Пізніше макрофаги й моноцити було віднесено до окремої системи — *системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ)*, хоча термін РЕС також часто трапляється в літературі [2, 21, 25, 30].

Макрофаги разом з лімфоцитами належать до *клітин хронічного запалення*, оскільки вони з’являються в зоні запалення після нейтрофілів на пізніх етапах розвитку запального процесу. Під час хронічного запалення можуть з’являтися багатоядерні клітини, що утворюються внаслідок злиття значної кількості макрофагів. Збільшення відсотка моноцитів у формулі крові може свідчити про наявність в організмі хронічної інфекції [2, 10, 25, 30].

1.3. Еритропоез

Еритропоез — утворення еритроцитів у процесі мієлопоезу (мал. 1). Внаслідок поділу мієлоїдної стовбурової клітини утворюються дві біпотентні стовбурові клітини: *мієло-моноцитарна* та *еритроцитарно-мегакаріоцитарна* стовбурові клітини. Остання, в свою чергу, поділяється на дві уніпотентні клітини, і одна з них дає початок клітинам еритроїдної лінії. Шляхом багатьох поділів клітина — попередник еритроцита проходить стадії *проеритробласта*, *еритробласта*, *нормобласта*. На цій стадії вона втрачає ядро і перетворюється на *нормоцит* або *ретикулоцит*, які й виходять у кров. Нормоцит є вже готовим *еритроцитом*, а ретикулоцит стає зрілим еритроцитом лише через 20-40 год. перебування в крові, поки не втратить свою сітчасту структуру [2, 22, 25, 30].

1.4. Тромбоцитопоез

Тромбоцити утворюються у кістковому мозку шляхом відщеплення невеличких часточок цитоплазми від великих клітин — *мегакаріоцитів*. Останні походять від *мегакаріобластів*, які, в свою чергу, утворилися внаслідок поділу біпотентної клітини-попередниці еритроцитарно-мегакаріоцитарного ряду (мал. 1).

Тромбоцити — третя група клітин крові, які відрізняються від еритроцитів і лейкоцитів за формою та розмірами. Це круглі двоопуклі утвори заввиши-

ки до 0,7 мкм і діаметром 1-4 мкм. На відміну від лейкоцитів, тромбоцити ссавців не мають ядра. Крім того, вони позбавлені будь-яких пігментів, чим істотно відрізняються від інших без'ядерних клітин крові ссавців — еритроцитів. Кількість тромбоцитів у людини в нормі становить 200 000 – 400 000 в 1 мкл крові. Вони утворюються в кістковому мозку відщепленням невеликих часточок цитоплазми від великих кровотворних клітин — *мегакаріоцитів*. З однієї такої клітини може утворитись близько 4000 тромбоцитів. Мембрана тромбоцитів нестійка до механічних виливів, вона легко руйнується, і тому тривалість їхнього життя в крові не перевищує 10-12 діб. Тромбоцити виявляють здатність скупчуватись у групи (*агрегація*) й прилипати до чужорідних агентів чи ушкоджених поверхонь судин (*адгезія*), внаслідок чого утворюється тромбоцитарний (пластинчастий) тромб.

У цитоплазмі тромбоцитів містяться гранули, заповнені фізіологічно активними речовинами: адреналіном, гістаміном, а також ферментами гліколізу, дихального циклу, АТФазою, АТФ тощо. Тут містяться також тромбоцитарні фактори згортання [25, 22, 30].

1.5. Диференціювання лімфоцитів

Лімфоїдна стовбура клітина кісткового мозку також утворює дві лінії клітин-попередниць: одні з них дають початок *T-лімфоцитам*, а другі — *B-лімфоцитам* (див. мал. 1). *B-лімфоцити* дозрівають у червоному кістковому мозку, більша частина їх зазнають там диференціації і далі через стадії зрілих *B-лімфоцитів*, *імунобластів* як *імуноцити* виходять у кров, а згодом потрапляють до тканин, де перетворюються на *плазматичні клітини*. Новоутворені незрілі *T-лімфоцити* (*протимоцити*) у процесі багаторазового поділу і дозрівання перетворюються на *зрілі тимоцити*, які при подальшому розмноженні розділяються на *T-лімфоцити-хелпери* (помічники) і *T-лімфоцити-супресори* (пригнічувачі). І ті, й інші, як і їхній попередник зрілий тимоцит, надходять у кров, де й здійснюють свої функції. Розмноження зрілих лімфоцитів відбувається у лімфатичних вузлах [2, 22, 25, 30].

Лімфоцити, що виходять у кров із кісткового мозку, імунологічно є нейтральними, або нульовими. *Імунокомпетентними* вони стають після дозрівання або диференціації в органах лімфоїдної системи. Частина нульових лімфоцитів з кров'ю потрапляє до *загруднинної залози* — тимуса і внаслідок складної диференціації перетворюється на імунокомпетентні *T-лімфоцити*, тобто такі, що здатні вступати в реакцію з *антигеном* (бактеріями, чужорідним білком тощо). Вперше, зустрівши певний антиген, *T-лімфоцит* “запам'ятовує” його і починає ділитись. Більша частина новоутворених *T-лімфоцитів* вступає в

реакцію з антигеном і за допомогою *перфорину* знищує його. Це *T-лімфоцити-кілери* (*вбивці*). Частина *T-лімфоцитів* у реакцію не вступає і продовжує циркулювати з кров'ю, іноді все життя. Це *лімфоцити імунологічної пам'яті*. У разі повторного контакту їх з таким самим антигеном вони “впізнають” його, починають інтенсивно ділитись (проліферувати), утворюючи велику кількість *T-лімфоцитів-убивць*, які й знищують антиген. Такого типу реакцію називають *вторинною імунною відповіддю*, і її перебіг значно інтенсивніший, ніж під час першої зустрічі з антигеном (*первинна відповідь*).

Частина клітин імунологічної пам'яті продовжує циркулювати в організмі до наступного контакту з антигеном. Зрозуміло, що різні *T-лімфоцити* “запам'ятовують” і налаштовуються на реакцію з різними антигенами, але кожний лімфоцит розпізнає лише один антиген. У цьому і полягає специфічність такого імунітету, хоча сам діючий чинник *T-кілерів* — перфорин — є неспецифічним. Серед *T-лімфоцитів* розрізняють також *T-хелпери* (*помічники*), без яких лімфоцити-кілери не можуть виконувати свою функцію, *лімфоцити-супресори*, які пригнічують імунні реакції.

Друга частина нульових лімфоцитів проходить диференціацію в лімфатичних вузлах кишок, апендикса та кістковому мозку. Вони дістали назву *B-лімфоцитів*, оскільки вперше цей процес було досліджено у птахів, у яких він відбувається у *сумці* (*bursa*) *Фабриція*. Новоутворені молоді лімфоцити потоком крові розносяться до лімфоїдних утворів різних органів, де і відбувається диференціація, внаслідок якої вони стають імунокомпетентними, але ще не є зрілими ефекторними *B-лімфоцитами*. На їхній поверхні містяться вже готові молекули імуноглобуліну — антитіла до конкретного антигену. При першому контакті *B-лімфоцита* з антигеном здійснюється “запам'ятовування” антигену і проліферація *B-лімфоцитів*. Більша частина дочірніх клітин осідає в центрах розмноження в лімфоїдній системі організму і перетворюється на *плазматичні клітини*, що продукують антитіла, — виникає *первинна гуморальна імунна відповідь*.

Решта *B-лімфоцитів* знову виходять у кров і стають лімфоцитами імунологічної пам'яті. У разі появи антигену *B-лімфоцити* починають синтезувати антитіла до того антигену, що спровокував цю імунну реакцію, які, пройшовши крізь їхню мембрану, переходять у тканинну рідину та кров. І вже за межами *B-лімфоцитів*, у плазмі чи в тканинах відбувається реакція антиген – антитіло, внаслідок якої антиген знешкоджується під час наступних імунних реакцій. Це *вторинна гуморальна імунна відповідь*, яка відбувається значно активніше і швидше, ніж первинна, а також швидше (десятьки хвилин, години),

ніж вторинна клітинна імунна відповідь, спричинена Т-лімфоцитами (1-2 доби). Відповідно першу з них називають *імунною реакцією негайного*, а другу — *сповільненого типу*.

Виходячи з описаних вище особливостей реагування імунної системи на антиген, у медичній практиці використовують засіб специфічної профілактики інфекційних хвороб — *вакцинацію*. Вона полягає в тому, що попередньо здійснюється штучний контакт макроорганізму з ослабленим інфекційним агентом, який не спричинює захворювання, але зумовлює появу лімфоцитів імунологічної пам'яті до цього антигену. У разі повторного, вже не спровокованого контакту макроорганізму з цим антигеном лімфоцити проліферують і здійснюють ефективну імунну реакцію, запобігаючи захворюванню.

Т- і В-лімфоцити різняться не тільки за походженням і властивостями, а й за механізмом дії. Так, рецептори Т-лімфоцитів відрізняють “своє” від “чужого” або зміненого “свого” завдяки наявності на поверхні клітин антигенів гістосумісності і специфічно реагують на певний антиген, але здійснюють імунну реакцію за допомогою неспецифічного чинника перфорину чи інших протеаз. Що стосується В-лімфоцитів, то розміщені на їхній мембрані рецептори і є антитілами, що продукуються В-лімфоцитами під час імунної реакції й безпосередньо вступають у специфічну реакцію з відповідним антигеном за межами лімфоцита.

Обидві групи лімфоцитів досить тісно взаємодіють між собою. Зокрема, Т-лімфоцити-хелпери можуть активізувати синтез антитіл В-лімфоцитами, а Т-супресори, навпаки, пригнічують гуморальні реакції антиген — антитіло, зумовлені В-лімфоцитами. Існує також чітка взаємодія між системами, що забезпечують специфічний і неспецифічний імунітет. Так, неспецифічний чинник — комплемент — за наявності специфічних антитіл спричинює лізис бактерій. Макрофаги передають антигенну інформацію про перетравлені ними мікроорганізми Т-лімфоцитам-кілерам [2, 30].

Лімфоцити належать до групи незернистих лейкоцитів — агранулоцитів, їх частка становить 25-40 % усієї кількості лейкоцитів. Це невеликі клітини діаметром 7-9 мкм з великим, майже на всю клітину, ядром. Лімфоцити, як і інші клітини крові, утворюються з лімфоїдних стовбурових клітин кісткового мозку, але, на відміну від них, завершують дозрівання в певних тканинах, внаслідок чого набувають спеціалізації і здатності виконувати певні функції. Основна функція лімфоцитів — *підтримання специфічного імунітету*. Одним із шляхів здійснення цієї функції є вироблення антитіл. На мембрані В-лімфоцитів розміщені великі молекули білків — своєрідні рецептори. Однак

на відміну від типових мембранних рецепторів більшості клітин тіла, які при активації їх специфічними агоністами змінюють стан клітини, рецептори В-лімфоцитів відриваються від мембрани і в крові вступають у реакцію зі своїм специфічним агоністом, як антитіло з антигеном. Нещодавно було відкрито різновид лімфоцитів — НК-лімфоцити (природні убивці — natural killers), здатних за допомогою білка *перфорину* без попередньої сенсibilізації знищувати пухлинні та інфіковані вірусами клітини макроорганізму. Ці НК-лімфоцити являють собою “першу лінію оборони” макроорганізму, оскільки вони реагують на появу чужорідних клітин негайно [2, 30].

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

В діагностиці гематологічних захворювань використовують такі методи діагностики:

- клінічний аналіз крові (табл. 1);
- підрахунок мієлограми;
- гістологічний аналіз трепанобіоптата кісткового мозку [8, 22, 30].

Клінічний аналіз крові повинен включати, крім загальновідомих параметрів (концентрація гемоглобіна, кількість еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, лейкоцитарна формула та ін.), підрахунок кількості ретикулоцитів і тромбоцитів, тому що ці показники характеризують стан еритроїдного та мегакаріоцитарного ростків кісткового мозку. Необхідно звернути увагу, що підрахунок тільки "трійки" (еритроцити, лейкоцити, ШОЕ) є неінформативним і у виняткових випадках може призначатися тільки здоровим особам під час профілактичних оглядів [8, 22].

Клінічний аналіз периферичної крові.

Вміст клітин периферичної крові у здорових осіб представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст клітин периферичної крові у здорових осіб

Показники	Чоловіки	Жінки
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,8 (4,4-10,3)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,2 (4,52-5,96)	4,6(4,10-5,10)
Гемоглобін, г/л	(157 (135-165)	138(120-150)
Колірний показник	0,86-1,05	
MCV (середній об'єм еритроцитів)	88,0 (80,0-96,1)	
MCH (середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг/ер)	30,4 (27,5-33,2)	
MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, %)	34,4(33,4-35,5)	
Гематокрит, %	46 (42-50)	40 (36-45)
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	150,0 – 400,0 (при підрахунку в мікроскопі)	
ШОЕ (мм/год.)	5(1,0-10,0)	9(2,0-15,0)

Нормохромні еритроцити периферичної крові зображені на фото 1.

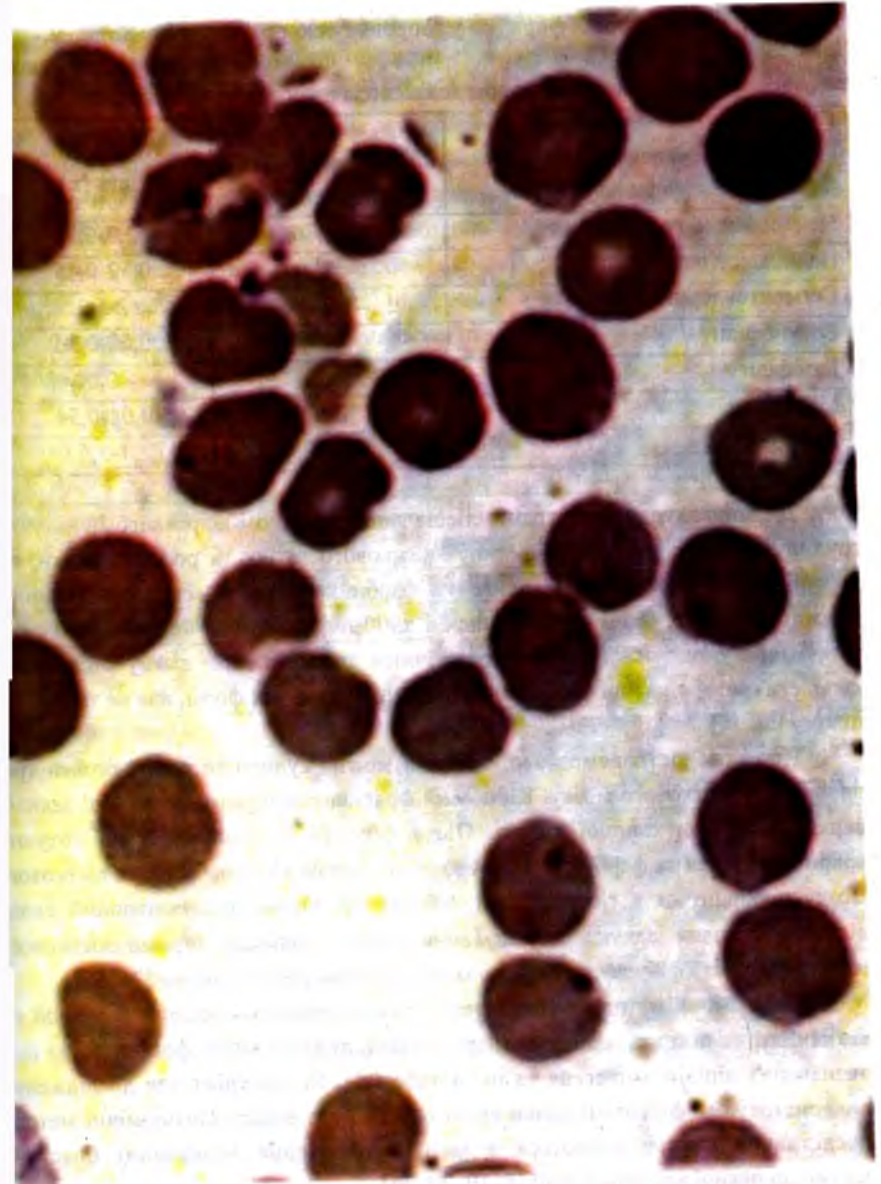


ФОТО 1. Нормохромні еритроцити. Периферична кров. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

Показники лейкоцитарної формули у здорових осіб представлено в табл.2.

Таблиця 2

Вміст окремих форм лейкоцитів в крові здорових людей

Форми лейкоцитів	Процент	Абсолютна кількість ($\times 10^9/\text{л}$)
Нейтрофільні гранулоцити	55-70	2,2-6,3
Паличкоядерні	3-5	0,12-0,45
Сегментоядерні	50-70	2-6,3
Еозинофіли	2-4	0,08-0,36
Базофіли	0-1	- 0,09
Моноцити	2-6	0,08-0,54
Лімфоцити	25-40	1-3,6

Для підрахунку мієлограми спеціальною голкою Касірського пунктують грудину, отримують “рідку частину” кісткового мозку та роблять мазки, які зафарбовують за методом Папенгейма фарбником Романовського – Гімзи. В імерсійному мікроскопі при збільшенні $\times 900$ підраховують не менше 500 клітин. Підрахунок мієлограми є цитологічним аналізом, при якому оцінюється кількість і морфологічні особливості окремих клітинних форм, але не тканини в цілому [30,36].

Про стан кісткомозкової тканини можна судити за результатами трепанобіопсії кісткового мозку. Кістковий фрагмент забирають в ділянці задньо-верхньої ості здухвинної кістки. Після фіксації і декальцифікації готують мікротомі: зрізи та фарбують азур-еозином. Аналіз трепанобіоптата кісткового мозку проводиться в гістологічній лабораторії. Оцінюється клітинний склад кісткомозкових лакун, розташування клітин відносно строми кісткового мозку, наявність фіброзу кісткового мозку, стан жирової тканини [24, 32].

Цитохімічні методи дослідження: використовують специфічні реакції на активність клітинних ферментів (пероксидаза, лужна і кисла фосфатаза та ін.), визначення ліпідів, глікогена та ін. метаболітів. Як матеріал для дослідження використовують фіксовані мазки крові і кісткового мозку. Цитохімічні методи дослідження використовуються з метою визначення належності бластних клітин до певної клітинної лінії [8, 10, 30, 36].

Важливе значення в діагностиці гематологічних захворювань має імунофенотипування [8, 9, 30].

Імунофенотипування – це визначення СД-антигенів (cluster differentiation – кластер диференціювання) на поверхні та в цитоплазмі пухлинних клітин з допомогою моноклональних антитіл (МКА). Експресія маркерів на різних клітинах кровотворної системи характеризують напрям диференціювання (мієлоїдно-лімфоїдна лінія), стадію диференціювання, ступінь зрілості клітини. Такі дослідження необхідні для визначення варіанту лейкозу, диференціювання Т- і В-клітинних варіантів лімфопроліферативних захворювань. При дослідженні з МКА використовують клітини крові, аспірата кісткового мозку, трепанобіоптати (імуногістохімічні методи) [8, 9, 30].

Імунофенотипові антигенні маркери певних клітинних ліній представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Клітини і експресія генів

Клітини	Антигенні маркери
Стовбурові клітини	CD34; TdT (термінальна дезоксирибонуклеотидтрансфераза)
Клітини мієлоїдної лінії	CD 13; CD14; CD 33
Клітини мегакаріоцитарної лінії	CD42; CD61
В-клітинної лінії	CD12 (дуже ранні); CD 10, CD19, CD14 (ранні пре В), CD20, CD21, CD22.
Т-клітинної лінії	CD1 (кортикальні тимоцити); CD5; CD7; CD2, CD3 (маркер зрілих Т-лц); CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори).

Скринінгові методи діагностики патології гемостаза:

- визначення кількості тромбоцитів;
- визначення часу зсідання крові за Лі-Уайтом;
- дослідження тривалості капілярної кровотечі – проба Дуке;
- протромбінований тест (характеризує процес зсідання крові при запуску його по зовнішньому механізмі – при додаванні тканинного тромбoplastина);
 - тромбіновий час плазми – час засідання цитратної плазми після додавання до неї тромбіна стандартної активності;
 - аутокоагуляційний тест – характеризує процес зсідання крові при запуску його по внутрішньому механізмі;

- активований парціальний тромбoplastинований час – характеризує процес зсідання крові при запуску його по внутрішньому механізму при додаванні каоліна і кефаліну;
- фібриноген – білок, який синтезується в печінці;
- час рекальцифікації плазми – реєструє час утворення згустка після додавання до плазми розчину кальція.
- ретракція кров'яного згустка [5, 8, 32].

РОЗДІЛ 3. АНЕМІЇ

Анемія, або недокрів'я, патологічний стан, який характеризується зменшенням загальної кількості гемоглобіну в крові внаслідок порушення утворення еритроцитів і (або) посиленого їх використання.

Анемія може виникнути на протязі життя людини не тільки при різних захворюваннях, але і при деяких фізіологічних станах, наприклад, при вагітності, в період посиленого росту, лактації. Важливе соціальне значення має проблема анемії у дітей раннього віку, тому що в цьому віці анемія може викликати порушення фізичного розвитку дитини [17]. Розвиток анемії може бути пов'язаним з пубертатним і клімактеричними періодами, гормональними розладами, характером харчування, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, порушенням всмоктування, аутоімунними захворюваннями та іншими факторами. Анемія може бути самостійною нозологічною одиницею або супутнім симптомом багатьох внутрішніх, інфекційних і онкологічних захворювань [9].

Найпоширенішою є класифікація анемії на основі загальних патогенетичних принципів (Г.А. Алексеев, И.А. Кассирский (1970). Згідно цієї класифікації, виділяють 3 основні групи анемії [8].

1. Анемії внаслідок крововтрати.
2. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення:
 - а) залізодефіцитні анемії;
 - б) анемії, причиною яких є порушення синтезу порфіринів;
 - в) анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК, РНК – мегалобластні анемії (внаслідок дефіциту ціанокобаламіну та фолієвої кислоти);
 - г) анемії внаслідок дефіциту білків і амінокислот, а також інших речовин (міді, кобальта, вітамінів групи В), які беруть участь у кровотворенні;
 - д) апластичні анемії.
3. Анемії внаслідок посиленого руйнування еритроцитів – гемолітичні анемії:
 - а) анемії, викликані внутріеритроцитарними факторами (еритроцитопатії, ензимопатії, гемоглобінопатії);
 - б) анемії, викликані позаеритроцитарними факторами (антитіла; механічні, хімічні та паразитарні фактори).

Розвиток анемії у хворих супроводжується задишкою та серцебиттям. Дуже швидко ці симптоми виникають при постгеморагічній анемії, внаслідок гострої крововтрати.

В похилому віці, коли адаптаційні можливості організму знижені, навіть незначна анемія може викликати зміни зі сторони серцево-судинної системи.

При тривалій анемії порушуються функції різних паренхіматозних органів внаслідок дистрофічних процесів, зумовлених хронічною гіпоксією.

3.1. Гостра постгеморагічна анемія

Гостра постгеморагічна анемія – це анемія внаслідок швидкої втрати значної кількості крові.

Причинами гострої крововтрати можуть бути зовнішні та внутрішні травми, операційні та післяопераційні кровотечі, родова травма, кровотечі з плаценти та судин пуповини, кровотечі з шлунка та кишечника при виразковій хворобі, виразковому коліті, пухлинах, сальмонельозі, дизентерії, черевному тифі, кровотечі при захворюваннях нирок, туберкульозі та ін. [1, 14, 15].

3.2. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення

3.2.1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА)

ЗДА – захворювання системи крові, яке зумовлене дефіцитом заліза в організмі, супроводжується змінами його метаболізму, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їх змінами, проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації [7,8,9,14].

Історія вивчення ЗДА як особливої форми малокрів'я має початок з XVII століття. Саме тоді Варандал зробив опис “блідого знесилення” у дівчат пубертатного періоду, яке він назвав хлорозом через зеленувато-блідий колір обличчя. Колір обличчя хворих порівнювали з кольором нестиглих зелених олив [7].

За даними ВООЗ (1987) від дефіциту заліза потерпав кожен п'ятий мешканець Земної кулі. Тому ВООЗ розробляла та висунула програму гемоглобінового оздоровлення населення Землі до 2000 року. Однак, проблема дефіциту заліза залишається актуальною на сьогоднішній день як для високорозвинених країн, так і для країн, що розвиваються.

У Центральній та Східній Європі 10-12% жінок та 3-8% чоловіків страждають на ЗДА. Серед осіб молодого (ювенільний період) віку 50% мають латентний дефіцит заліза чи залізодефіцитну анемію, а серед жінок дітородного віку – 30% мають дефіцит заліза [16, 17].

Особливо високою є поширеність та захворюваність на ЗДА як серед дітей так і дорослих у Тернопільській, Івано-Франківській, Черкаській та Вінницькій областях. В Україні в структурі всіх анемій ЗДА становить понад 88%. ЗДА та латентний дефіцит заліза для багатьох країн є соціально-медичною про-

блемою, оскільки викликає порушення якості життя хворих, зменшення їх працездатності, викликає функціональні розлади в органах і системах організму тощо [1, 10, 13, 14, 15, 26, 28, 29, 30, 33, 34].

Обмін заліза в організмі людини

Дослідження останніх років показали участь заліза в забезпеченні таких важливих процесів, як поділ клітин, клітинний та гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук тощо. Залізо відіграє визначальну роль і в енергетичному обміні — близько половини ензимів чи кофакторів циклу Кребса містять цей метал, або функціонують у його присутності. Останні дослідження свідчать, що залізо є необхідним для формування у клітинах мозку D₂-рецепторів (рецепторів дофаміна). Відсутність або нестача дофамінових рецепторів порушує нормальне функціонування і розвиток дофамінергічних нейронів. Існує думка, що низький рівень заліза порушує процеси деградації γ-аміномасляної кислоти і порушує функціонування нейронів, які синтезують дофамін. Дефіцит заліза у багатьох випадках проявляється аномалією поведінки людини і психічними порушеннями. Вищевказані факти демонструють глобальність негативних наслідків порушень метаболізму заліза в організмі людини. Дефіцит заліза зводиться не тільки до гематологічних проявів, але й зумовлює порушення функцій усіх клітин [7].

Загальний вміст заліза в організмі людини складає в середньому 2,0-5,5 г заліза (у жінок 3-4 г, у чоловіків 3-5 г).

Залізо, що знаходиться в організмі, умовно можна поділити на:

- 1) функціональне (у складі гемоглобіну міоглобіну, ензимів і кофакторів);
- 2) транспортне (трансферин, мобілферин);
- 3) депоноване (феритин, гемосидерин);
- 4) залізо, що утворює вільний пул.

Розподіл заліза в організмі:

1. Еритроцити – 65%;
2. Печінка – 17%;
3. М'язи – 10%;
4. Депо (селезінка, кістковий мозок) – 7%;
5. Ферменти – 1%.

Баланс заліза в організмі людини визначається такими факторами (рис.1):

- 1) Кількістю заліза, що споживається з їжею та засвоюється в травному тракті;

2) потребами для забезпечення синтезу залізомістних сполук та їх діяльності, насамперед, гемоглобіну;

3) втратами заліза, зумовленими фізіологічними та патологічними процесами;

4) від'ємний баланс заліза, зумовлений невідповідністю між всмоктуванням та засвоєнням або підвищеними втратами [41,42,44].

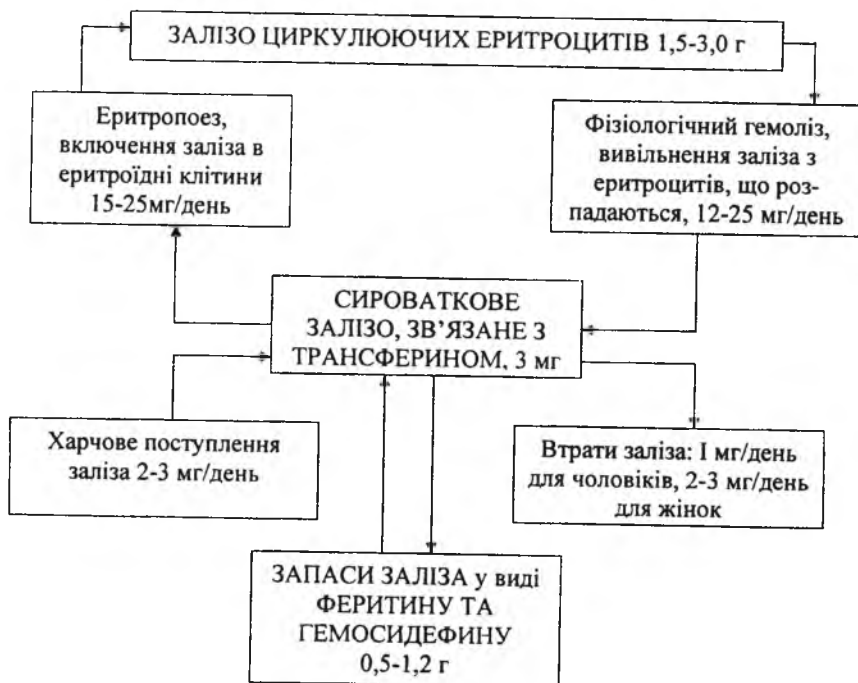


Рис.1 Цикл заліза в організмі здорової людини

Вивчено втрати заліза в фізіологічних умовах та додаткові втрати заліза у жінок (табл.1).

Втрати заліза у чоловіків і жінок

Втрати заліза у чоловіків і жінок	
1. З калом (залізо, яке всмокталося з їжі, виділяється з жовчю; залізо в складі епітелія кишківника, який злищується; залізо еритроцитів в калі)	0,8 мг/добу
2. З епітелієм шкіри, що злищується	0,1 мг/добу
3. З сечею	0,1 мг/добу
Всього:	1 мг/добу
Додаткові втрати заліза у жінок	
1. Менструація	30-60 мл крові (15-30 мг заліза)
2. Вагітність	700 мг (дитині – 400 мг, в плаценту – 300 мг)
3. В родах	50-100 мг
4. Лактація	400-700 мг

У зв'язку зі статевими відмінностями в метаболізмі заліза, слід зауважити, що менструальні кровотечі у жінок можуть легко стати чинником залізодефіциту в організмі. Добова потреба дорослої людини у залізі в стані фізіологічної рівноваги становить 1,0—1,5 мг, зростаючи у жінок під час місячних до 2,5—3,5 мг. Відомо, що об'єм середньої крововтрати за фізіологічно перебігаючих місячних складає близько 40 мл/цикл. Близько 10% жінок втрачають крові до 80 мл/цикл, що еквівалентно втраті 30 мг заліза. Оскільки в середньому абсорбується 1 мг/добу заліза, із 10-20 мг заліза, що повинно міститись в їжі, то цілком очевидно, що у жінок з рясними і тривалими місячними баланс заліза в організмі є досить нестійким.

На формування тканин плода організм матері втрачає до 700 мг заліза. Витрати його на формування плаценти складають 250-300 мг. Під час фізіологічних пологів втрачається близько 50 мг заліза з кровотечею. Лактація при вигодовуванні немовляти супроводжується втратами з лактоферином 1 мг заліза на кожний літр молока. У жінок під час вагітності та вигодовування немовляти потреба у залізі, відповідно, складає 6 мг та 3 мг/добу. Тобто жіноча стать є дуже вразливою щодо виникнення як латентного дефіциту заліза, так і залізодефіцитної анемії [7].

Всмоктування заліза здійснюється переважно в дванадцятипалій і проксимальних відділах тонкої кишки. У кишечнику дорослої людини всмоктується

приблизно 1-2 мг заліза за добу. З їжі рослинного походження всмоктується залізо від 1-3 %, тваринного походження до 10-15%. У харчових продуктах залізо міститься у окисній (Fe^{3+}) та закисній (Fe^{2+}). Найкраще всмоктується залізо в складі геміна і продуктів тваринного походження. Тобто харчування продуктами, що містять м'ясо, зводять до мінімуму вірогідність виникнення дефіциту заліза. У рослинних, особливо, зернових продуктах переважна кількість заліза знаходиться у важко засвоюваній формі, зв'язаній з фітиною кислотою. Для засвоєння окисне негемінове залізо повинно перетворитись в закисну форму. Тому такі продукти як печінка, нирки, легені не можуть бути рекомендовані в дієтичному харчуванні при дефіциті заліза, тому що містять залізо у вигляді депонованих (фері-) форм [9].

Легше всмоктується залізо в складі гему. Аніони, що зв'язують залізо, як містяться в харчових продуктах (етилендіамінтетраоцтова кислота, яку використовують як консервант, таніни, що містяться в чаї) пригнічують абсорбцію заліза. Сприяють усмоктуванню заліза аскорбінова, яблучна, лимонна кислоти, амінокислоти, деякі мікроелементи, які діють як синергісти у процесі його всмоктування. Шлунковий секрет і соляна кислота полегшують абсорбцію негемового заліза.

Коли потреба в залізі збільшується в результаті виснаження його запасів при швидкому рості, вагітності, менструальних кровотечах, ефективність абсорбції збільшується на 10-20%.

В нормі в тонкому кишечнику за добу всмоктується від 1-1,5 до 2,5 мг заліза і приблизно стільки ж виводиться з організму. При вагітності абсорбція підвищується до 4 мг/добу [13, 14, 15, 16, 17, 26, 28, 29, 34, 44].

ПРИЧИНИ ЗДА:

1. Хронічна крововтрата

1.1. Гіперполіменорея. У жінок за наявності ЗДА, необхідно проводити ретельне розпитування про менструальні кровотечі (регулярність, тривалість, кількість крові втрачається при цьому тощо). Під гіперполіменореєю розуміють стан, за якого тривалість місячних становить понад 5 днів, а виділення крові зі згустками – понад одну добу при загальній тривалості циклу менше 26 днів.

У середньому, при нормальних місячних утрачається 30 мл крові, що відповідає втраті 15 мг заліза. Критичною межею виникнення дефіциту заліза вважають обсяг щомісячних крововтрат, який становить 40-60 мл (20-30 мг заліза). При крововтраті більше 60 мл “повільно, але вірно” розвивається дефіцит заліза. Тим часом, багато жінок не вважають крововтрату в означених обсягах надмірною і не звертаються до лікаря. Тим часом формується латентний дефі-

цит заліза, який з часом може перейти в клінічну картину залізодефіцитної анемії.

1.2. Хронічні кровотечі із травного тракту є найчастішою причиною виникнення залізодефіцитної анемії у чоловіків.

При виявленні хронічної крововтрати проводиться ретельне обстеження травного тракту “від верху до низу”. При цьому виключаються:

- захворювання ротової порожнини (стоматит, гінгівіт);
- хвороби стравоходу (рефлюкс-езофагіт, ерозивний езофагіт, рак);
- кіла стравохідного отвору діафрагми;
- варикозне розширення вен стравоходу і кардіального відділу шлунка (при цирозі печінки й інших формах портальної гіпертензії);
- захворювання шлунка (виразкова хвороба, ерозії, рак);
- захворювання кишечника (доброякісні і злоякісні пухлини, неспецифічний виразковий коліт, дивертикул Меккеля, термінальний ілеїт — хвороба Крона, геморої тощо).

1.3. Анкілостомідоз: глистова інвазія анкілостою (“кровоголовкою”) неминуче приведе до розвитку залізодефіциту, анемії. Доросла особа, що паразитує у проксимальному відділі тонкої кишки, живе до 5-6 років і харчується кров'ю, споживає близько 0,3 мл крові за добу. Хвороба відома також під назвою “недокрів'я рудокопів”. Доведена можливість проникнення личинок анкілостоми через неушкоджену шкіру.

При цьому спостерігають сильно виражену сверблячку і явища локального дерматиту. У період міграції личинок спостерігають еозінофілію, еозінофільні інфільтрати в легенях. Для діагностики цього захворювання найважливішим методом є виявлення яєць анкілостоми в калових масах.

1.4. Носові кровотечі є причиною розвитку ЗДА, головним чином, у хворих із геморагічними діатезами.

1.5. Донорство. У 12% чоловіків і в 40% жінок нерегламентоване неконтрольоване донорство призводить до прихованого дефіциту заліза, а іноді – головним чином, у жінок-донорів із багаторічним стажем – провокує розвиток залізодефіцитної анемії. При крововтраті обсягом 500 мл крові втрачається близько 250 мг заліза. Потреба в залізі у регулярних донорів складає 3-4 мг на добу у чоловіків і 4-5 мг у жінок. Безкоштовний обід за талоном, який у нас одержують донори, не може компенсувати втрату заліза і інших мікроелементів, білків тощо, тому після кожної участі у донорстві треба щонайменше 7-10 днів приймати препарати заліза. Жінки не повинні здавати кров частіше, ніж 2 рази на рік.

2. *Порушення всмоктування заліза*

Залізо, що надходить із їжею, знаходиться переважно у тривалентній формі, і тільки після переходу його в двовалентне всмоктується в дванадцятипалій кишці і проксимальних відділах тонкої кишки. Чинники, що відіграють значну роль при всмоктуванні заліза є наступними: соляна кислота шлункового соку; сік дванадцятипалої кишки; вітамін С; швидкість проходження харчової кашки по тонкій кишці, де відбувається всмоктування; потреба в залізі, оскільки, в організмі, бідному залізом, його всмоктується більше, ніж в організмі, який насичений залізом.

3. *Підвищена потреба в залізі*

3.1. У жінок різке підвищення потреби в залізі спостерігається в період вагітності. “Два життя в одній жінці” – писав про цей період римський лікар. Після пологів і при лактації також необхідна підвищена кількість заліза (табл.1). Заощадження заліза за рахунок припинення менструацій не компенсує цих утрат. Якщо потреба в залізі в I-му триместрі вагітності близька до норми, то в II-му вона складає до 3 мг у добу, а в III-му — 3,5—4,0 мг у добу.

Чим більше було у жінки вагітностей і пологів, тим менші інтервали між пологами, тим швидше виникає у неї ЗДА.

Навіть при нормальному рівні гемоглобіну вагітні жінки в II и III триместрах повинні одержувати 30 мг медикаментозного заліза щодоби, а якщо до вагітності був прихований дефіцит заліза, то — 50-120 мг.

3.2. *Період статевого дозрівання* нерідко супроводжується розвитком ЗДА (анемії підлітків, ювенільний хлороз). ЗДА у підлітків пов’язана з посиленням ростом та збільшенням маси тіла. У дівчат у формуванні дефіциту заліза відіграють патогенетичну роль поява менструальних крововтрат, підвищення естрогенного фону, неправильне харчування у зв’язку з бажанням схуднути тощо.

Звичайно, серед підлітків із ЗДА досить багато і таких, у кого втрачається кров через травний тракт (обстеження його є обов’язковим). Велике значення має дефіцит заліза як спадщина періоду новонародженості. Для хлорозу характерним є значне зниження рівня сироваткового заліза. Ця форма анемії, що уражає винятково молодих дівчат у пубертатному віці, у даний час спостерігається набагато рідше, ніж раніше. Переважають при цьому симптоми загальної стомлюваності і підвищеної потреби у сні. Сюди приєднуються загальні прояви анемії — серцебиття, задишка при перенапрузі, шум у вухах, мерзлякуватість, схильність до непритомних станів.

3.3. *Заняття спортом* у деяких випадках можуть сприяти виникненню дефіциту заліза. Мають значення підвищена потреба в залізі при великих фізичних навантаженнях, особливо в поєднанні з недостатнім харчуванням, зростання м’язової маси (кількості міоглобіна), збільшення втрати заліза з потом, зниження утилізації заліза в кишечнику при тривалих перевантаженнях. Дослідження показали, що в лижників тиждень інтенсивних тренувань (по 50-60 км пробігу в день) призводить до достовірного зниження концентрації гемоглобіну і помітної мобілізації заліза з депо. У зв’язку з означеним, спортсменам у період інтенсивних тренувань рекомендується двотижневий профілактичний прийом препаратів заліза.

4. *Недостатнє надходження заліза із їжею*

ЗДА може розвиватися внаслідок недостатнього надходження заліза з харчовими продуктами. Подібні порушення можуть спостерігатись у осіб із низьким соціально-економічним рівнем життя, вегетаріанців, у хворих із психічною депресією. Виникнення аліментарної (нутритивної) ЗДА можливо у суворох вегетаріанців, коли в їжі цілком відсутнє гемове залізо. Особливо шкідливо при цьому і часте споживання міцного чаю. Одноманітна молочна дієта, якою могли лікуватися багато років підряд хворі на виразкову хворобу, іноді сприяла анемізації цих хворих. Анемія у немовлят і маленьких дітей при живанні козячого молока є прототипом *аліментарної* ЗДА [7, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 35].

Розвиток дефіциту заліза відображає прогресуюче використання і збіднення його депо, а також порушення функції залізо залежних ензимів, білків, рецепторів тощо. Послідовне формування та розвитку дефіциту заліза можна умовно представити у вигляді трьох послідовних стадій.

Перша стадія, збіднення депо заліза є самою ранньою і може бути діагностована на підставі зменшення показників запасних фондів заліза за нормальних значень концентрації заліза в сироватці та гемоглобіну, підвищення параметрів абсорбції цього металу в кишечнику (за даними радіологічних досліджень).

Друга стадія, яку називають “залізодефіцитом без анемії” характеризується значним зниженням або відсутністю заліза в депо, низьким його вмістом у плазмі, зменшенням насичення трансферина залізом за нормальних параметрів концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів в периферичній крові.

Третя стадія розвитку залізодефіциту характеризується найсуттєвішими порушеннями параметрів заліза у крові та наявністю гіпохромної мікроцитарної анемії [21,35].

ПРОЯВИ ЗДА

Прояви залізодефіцитної анемії складаються із загальних симптомів анемії, які зумовлені гемічною гіпоксією, ознак тканинного дефіциту заліза (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації [7, 8, 9, 26, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 44].

Загальні симптоми анемії — запаморочення, слабкість, головний біль (частіше у вечірній час), задишка, відчуття серцебиття, схильність до неприємностей, особливо в задушливих помешканнях, іноді миготіння “мушок” перед очима (як наслідок невисокого рівня артеріального тиску), часто спостерігається помірне підвищення температури, нерідко турбує сонливість вдень і погане засинання вночі. Іноді відзначається відчуття важкості в епігастральній ділянці живота, погіршення апетиту, диспептичні симптоми, нудота, метеоризм, закрепи або схильність до діареї. Внаслідок поганого кровопостачання шкіри хворі гіперчутливі до холоду.

Визнається негативний вплив анемії на психіку людини. Хворим на ЗДА є властиві дратівливість, знервованість, плаксивість, зниження пам’яті й уваги [14, 15, 16, 17].

Сидеропенічний синдром. Оскільки залізо входить до складу багатьох ферментів (цитохромів, пероксидаз, сукцинатдегідрогенази тощо), то його дефіцит викликає зниження активності означених ферментів та розлад нормального перебігу метаболічних процесів у організмі. Сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, сприяє розвитку різноманітних симптомів.

1. Зміни м’язового апарату. Нестача міоглобіна і дихальних ферментів у м’язах збільшує м’язову слабкість і швидко стомлюваність (звідси і назва “бліда неміч”). У дітей і підлітків наявність ЗДА супроводжується затримкою росту і фізичного розвитку. Внаслідок ослаблення м’язового апарату сфінктерів з’являються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу при сміху, кашлі, а у дівчаток спостерігають нічне нетримання сечі (енурез) [28, 29].

2. Зміни шкіри та її придатків. При дефіциті заліза шкіра суха і лущиться, стає в’ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворюються тріщини. Виникають тріщини анального отвору, зустрічаються тріщини в куточках рота, на долонях тощо.

Волосся внаслідок дефіциту заліза стає тьмяним і “січеться”, рано сивіє і посилено випадає.

У 20–25% хворих на ЗДА відзначають зміни нігтів: потоншення, ламкість, поперечна посмугованість, іноді ложкоподібна увігнутість (койлоніхія). Койлоніхія є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза [32, 34].

3. Зміни слизових оболонок травного тракту. При огляді ротової порожнини у 10-15% хворих зустрічаються тріщини у куточках рота, “заїди”, ерозії (ангулярний стоматит). Спостерігається підвищена схильність до парадонтозу і кариєсу. Глосит у хворих на ЗДА буває рідко (біля 10% випадків). Іноколи хворі скаржаться на відчуття розпирання в язичі, його щеміння, почервоніння кінчика язика, а у подальшому розвивається атрофія сосочків – це ознака глоситу (10% випадків).

4. Зміни сприймання запахів. У частини хворих виникає пристрасть до незвичайних запахів: бензину, газу, газетного паперу, мазуту, ацетону, лаків, тугаліну, нафталіну, сирій землі після дощу і, навіть, запаху нових гумових гумових. Така пристрасть не завжди є безболісною для хворого [35, 36].

5. Зміни сприймання смаку найчастіше зустрічаються у дітей і підлітків і виражаються в нескоримому бажанні до поїдання чого-небудь не- або мало-їстівного: землі (геофагія), крейди, зубного порошку, вугілля, глини, піску, льоду (пагофагія), крохмалю (амілофагія), сирого тіста, фаршу, крупів. Нерідко у хворих з’являється просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникають після призначення прийому препаратів заліза [37, 38].

6. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів. Дефіцит заліза супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту, атрофічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту [41, 42, 44].

7. Зміни системи імунітету. Дефіцит заліза негативно відбивається на функціонуванні імунітетної системи і ряду захисних чинників організму. У хворих на ЗДА знижується рівень лізоцима, В-лізінів, комплекмента, деяких імуноглобулінів. Порушується фагоцитарна активність нейтрофілів і клітинний імунітет (спостерігається зниження кількості Т-В лімфоцитів). Означені порушення сприяють високій інфекційній захворюваності хворих на ЗДА.

Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації виникає у хворих на ЗДА внаслідок тривалого порушення метаболічних процесів. Внаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії в тканинах відбувається розбалансування синтезу,

депонування, вивільнення та інактивації таких фізіологічно активних сполук, як молекули середньої маси, молочна і пірвіноградна кислота, гістамін, серотонін, гепарин, виникає розбалансування перебігу процесу енергетичного обміну, вторинні порушення метаболізму мікроелементів, тощо, що негативно відбивається на функціональному стані тканин, органів і систем організму [7].

Проявами синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА, є швидка втомлюваність, слабкість, розлади терморегуляції, порушення смаку і нюху, психоемоційні розлади, тощо [7].

Основні критерії лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії наведено в табл.2.

Таблиця 2

Основні критерії лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії

№	Лабораторний показник	Норма	Зміни при ЗДА
1.	Морфологічні зміни еритроцитів	нормоцити – 68% мікроцити – 15,2% макроцити – 16,8%	мікроцитоз у поєднанні з анізоцитозом, пойкилоцитозом
2.	Колірний показник	0,86-1,05	гіпохромія показник менше 0,86
3.	Рівень гемоглобіну	жінки – не менше 120 г/л чоловіки – не менше 130г/л	зниження
4.	МСН (Середній вміст гемоглобіну в еритроциті)	27-31 пг	менше 27 пг
5.	МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті)	33 – 37%	менше 33%
6.	MCV (середній об'єм еритроцитів)	80-100 фл	зменшений
7.	Середній діаметр еритроцитів	7,55±0,009 мкм	зменшений

Зміни еритроцитів в периферичній крові представлені на фото 2.

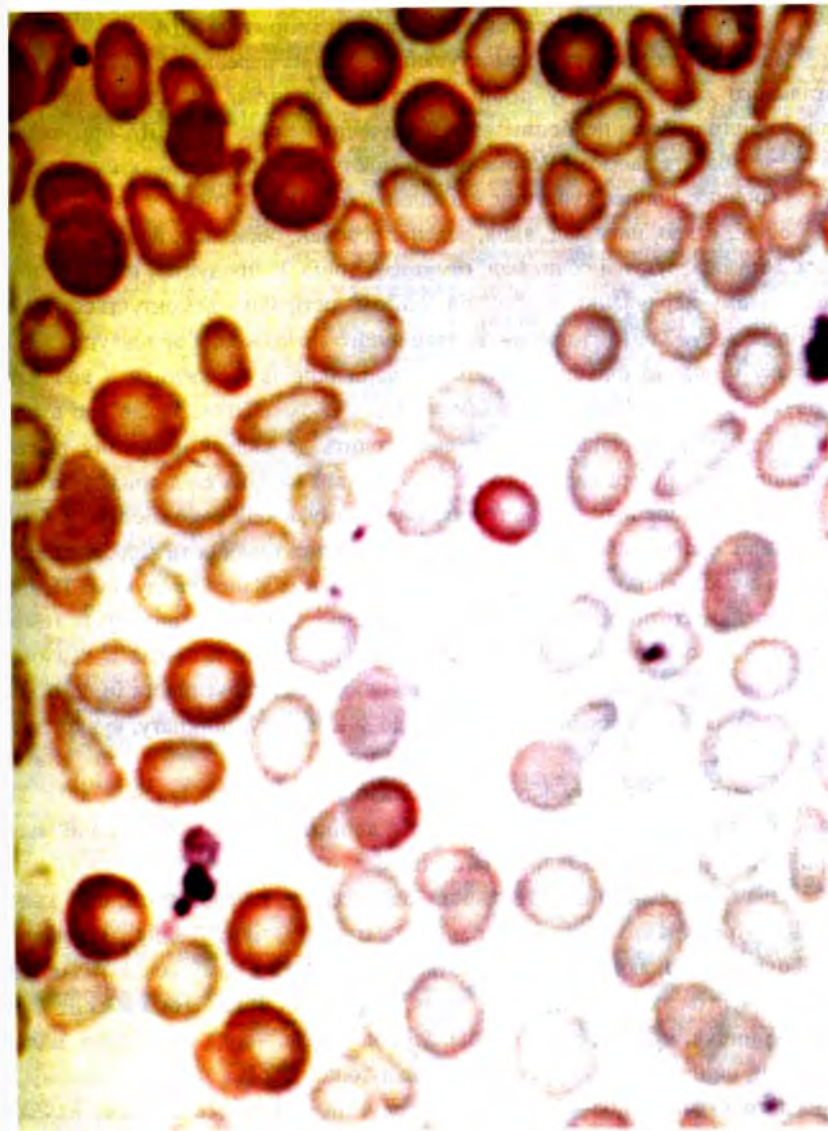


ФОТО 2. Залізодефіцитна анемія. Гіпохромія еритроцитів. Периферична кров. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

Лікувальне харчування хворих на ЗДА

Із харчових продуктів всмоктування заліза не перевищує 10-20% від його загального вмісту, а тому дефіцит заліза в організмі не можна поповнити однією дією. Але і недооцінювати її значення не слід. При ЗДА призначають дієту, яка багата залізом. Рекомендують наступні продукти — язик яловичий, м'ясо кролика, індики, курятину, яловичину, білі гриби, гречану та вівсяну крупу, бобові, какао, шоколад, яйця, зелень, персики, абрикоси, родзинки, чорнослив, яблука, фруктові соки, мед, гематоген тощо. Із продуктів, навіть при збалансованому харчуванні, збагаченій залізом дієті, його всмоктується близько 2,5 мг за добу. Залізо із продуктів тваринного походження всмоктується в кишечнику в значно більших кількостях порівняно із засвоєнням з рослинних продуктів. Значно ефективніше всмоктується двоцвалентне залізо, що входить до складу гема, порівняно з тим, яке входить до складу феритину та гемосидерину. При виборі харчового раціону хворим на ЗДА слід орієнтуватись не на загальний вміст заліза в продуктах, а на форму, в якій воно міститься. Останній чинник є визначальним для ефективності всмоктування та засвоєння заліза. Найбільша кількість гемового заліза міститься в м'ясних продуктах. Печінка, інші паренхіматозні органи, риба містять залізо у складі феритину та гемосидерину, а тому і рекомендувати їх як доступні джерела заліза в харчовому раціоні не слід. Краще всього залізо засвоюється із телятини та іншого м'яса (11—22%), із яєць, бобових, фруктів — до 3%, із рису, шпинату, кукурудзи — 1%.

Призначення в дієту фруктів, особливо яблук, морсів та соків, які є багатими на аскорбінову, янтарну кислоти, є доцільним, оскільки останні значно сприяють всмоктуванню заліза в кишечнику.

Для нормального кровотворення, окрім заліза, є необхідним, щоб хворий на ЗДА отримував із їжею і інші мікроелементи. Всмоктування, засвоєння та метаболізм заліза, як і процеси кровотворення, багато в чому залежать від таких мікроелементів як кобальт, мідь, цинк, марганець тощо. На кобальт багаті печінка, нирки, молоко, риба, бобові, зернові, агрус, чорна смородина, малина, абрикоси, вишні, груші, буряки, петрушка тощо. Добова потреба в ньому для дорослого складає 0,05—0,2 мг. До продуктів, які багаті на мідь, належать крупи, бобові, гриби, суніці, чорна смородина, кавуни, хрін, печінка та яловичина. Добова потреба дорослого в міді складає 2-3 мг. На цинк багаті дріжджі, печінка, нирки, легені, яловичина, сири, бобові, гриби, яйця. На добу дорослому потрібно 10—15 мг цинку. Марганець міститься в крупах, бобових,

інструшці, кропі, шавлі, шпинаті, буряках, гарбузах, малині та чорній смородині. Потреба в марганці складає 5-7 мг на добу.

Здавна, як в народній так і в науковій медицині, для лікування ЗДА використовували мед. Мед містить 40-60% фруктози, яка сприяє всмоктуванню заліза в кишечнику. Крім того, мед багатий на мікроелементи та біологічно активні речовини. Хворим на ЗДА доцільніше рекомендувати темні сорти меду, оскільки вони містять заліза в 4 рази, марганцю — в 14 разів, а міді — в 2 рази більше, ніж світлий мед. При зниженій кислотоутворюючій функції шлунку, яка у більшості хворих на ЗДА є проявом сидеропенічного синдрому, мед слід вживати безпосередньо перед їжею. Якщо ж кислотоутворююча функція підвищена, то за 1,5—2 години перед вживанням їжі. На добу, якщо немає протипоказань, рекомендується до 100 г меду в 3-4 прийоми.

При ЗДА можна рекомендувати фітозбори з трав та плодів, які багаті на залізо. Залізом багаті плоди шипшини, бузини, чорної смородини. Рекомендують приймати відвар або настій висушених плодів по 1 склянці 3 рази на день. Ці плоди також багаті і аскорбіновою кислотою, яка сприяє всмоктуванню заліза. Можна рекомендувати і відвар із листя чорної смородини, суніці, череди, кропиви. Висушене листя названих рослин змішують в рівних частинах та подрібнюють. Одну столову ложку фітозбору заливають склянкою окропу, настоюють в горщику в духовці протягом двох годин, проціджують. Вживають перед їжею по 1/3 склянки тричі щоденно протягом шести тижнів.

При ЗДА можна включати до лікувального харчування питні мінеральні води, які містять залізо. До залізомістких мінеральних вод відносять такі, мінералізація залізом яких становить понад 20 мг/л. Залізомісткі мінеральні води посилюють моторну функцію жовчного міхура, мають жовчогінну дію. В холодному вигляді вони посилюють і моторну функції шлунку, а в теплому — вода повільніше евакуюється і виразно діє як сокогінний засіб. Якщо залізомісткі води вживати разом із їжею, то підвищується секреторна функція підшлункової залози, а вживання за годину до їжі — загальмовує її. До залізомістких вод належить “Буковинська” (Україна) — мінералізація 2,2-2,6 мг/л. Курортне лікування в спеціалізованому санаторії “Верховина” (Сойми, Закарпаття).

Лікувальне харчування є складовою частиною комплексного лікування хворих на ЗДА. Дефіцит заліза в організмі не можна відновити і поповнити тільки однією дією, необхідно обов'язково застосовувати лікування препаратами заліза. Застосування препаратів заліза дозволяє не тільки відновити

показники червоної крові у хворих на ЗДА, а і відновити депо заліза в організмі.

Первинну профілактику залізодефіцитної анемії проводять у осіб, що мають схильність до розвитку анемії, але які в теперішній час за даними картини крові не мають ЗДА. Це: вагітні, жінки в період лактації, дівчатка — підлітки, особливо з рясними місячними, жінки з тривалими та рясними місячними, регулярні донори.

Для первинної профілактики ЗДА застосовують лікарські засоби заліза для перорального вживання.

Вторинна профілактика залізодефіцитної анемії проводиться, у пацієнтів, які раніше хворіли на ЗДА та виликувались від неї, але в даний час є загроза рецидиву. Таким хворим після проведеного повноцінного лікування ЗДА рекомендують профілактичні курси пероральної феротерапії тривалістю 4-6 тижнів два рази на рік або щомісячно (у жінок) протягом 7-10 днів після менструації прийом 30—50 мг елементного заліза щоденно. Всі хворі, які мають ризик виникнення чи рецидиву ЗДА, повинні знаходитись на диспансерному спостереженні у терапевта за місцем проживання [7].

3.2.2. Мегалобластні анемії

В основі розвитку мегалобластної анемії лежить порушення проліферації та дозрівання еритрокаріоцитів через розлади синтезу РНК з появою в кістковому мозку великої кількості їх попередників мегалобластів. Причиною мегалобластної анемії може бути нестача в організмі вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти.

Анемія від нестачі вітаміну В₁₂(В₁₂ДА перніціозна або анемія Аддісона-Бірмера)

Причиною дефіциту вітаміну В₁₂ найчастіше є хронічний атрофічний гастрит типу А і резекція шлунка – через нестачу гастромукопротеїну (внутрішній чинник Касла), а також хвороби печінки, гельмінтози (особливо широкий стьожак), новотвори [1, 8, 9, 13-15, 21, 28, 29, 30, 36, 37, 38].

Вітамін В₁₂ (зовнішній чинник) потрапляє в організм людини з продуктами тваринного походження (м'ясо, печінка, молоко, сир, яйця), бо рослини його не синтезують. У шлунку вітамін В₁₂ з'єднується з гастромукопротеїном, який запобігає його руйнуванню, і з допомогою якого він рецепторноопосередкованим шляхом потрапляє в ентероцити тонкої кишки. В крові носієм вітаміну В₁₂ є транскобаламін. Резерв вітаміну В₁₂ в організмі складає 3-5 мг (переважно в печінці), і його може вистачити на кілька років, бо добова потреба в ньому складає лише 3-7 мкг.

Причини нестачі вітаміну В₁₂

1. Недостатнє надходження в організм

1.1. Вегетаріанство.

1.2. Порушення синтезу гастромукопротеїну: хронічний гастрит типу А (атрофічний), рак шлунка, поліпи шлунка, після резекції шлунка.

1.3. Нестача всмоктування в кишках: сліпа петля, поширена резекція кишки, хвороба Крона, природжене порушення всмоктування, порушення функції підшлункової залози (хронічний панкреатит), гельмінтози.

2. Порушення транспортування та депонування.

2.1. Хронічний гепатит, цироз печінки.

2.2. Нестача транскобаламіну II.

Вітамін В₁₂ бере участь у низці важливих біохімічних реакцій:

- метилкобаламін є незамінним кофактором у перетворенні гомоцистеїну до метіоніну. При нестачі вітаміну В₁₂ ця реакція порушується, що призводить до фолатної недостатності в тканинах і, як результат, до розладів синтезу ДНК. Це спричиняє порушення дозрівання еритрокаріоцитів і збільшення кількості клітин незавершеної диференціації – мегалобластів і мегалоцитів у кістковому мозку;

- при дефіциті кобаламіну зменшується продукція метіоніну, що грає певну роль в ураженні нервової системи (метіонін потрібний для продукції холіну і холіновмісних фосфоліпідів);

- при нестачі кобаламіну синтезуються й інкорпуються в ліпіди нейронів нефізіологічні жирні кислоти, що проявляється неврологічною симптоматикою ураження задніх та бічних стовпів спинного мозку [21].

Поряд з анемічним синдромом для нестачі вітаміну В₁₂ характерними є такі прояви:

- зміни слизових, зокрема атрофічний глосит Гунтера – червоний, гладкий, блискучий (“лакований”) язик, що часто супроводжується болем і/або пекучими відчуттями (пощипування), а також порушенням смаку;

- субіктеричність склер;

- збільшення селезінки (спленомегалія),

- функціональний мієлоз (ураження білої речовини задніх та бічних стовпів спинного мозку) та дегенеративні зміни периферичних нервів із порушенням позиційної та вібраційної чутливості, атаксією, парестезіями (відчуття оніміння, поколювання, повзання мурашок), спастичним парапарезом, слабкістю в ногах, втратою пропріоцептивної чутливості (хитка хода, відчуття втрати опори під ногами);

• *психо-неврологічні розлади* (дратівливість, складність виконання простих математичних функцій).

При лабораторному обстеженні рівень гемоглобіну знижений, показники середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та колірний показник підвищені (гіперхромія), анізоцитоз, макро- та мегалоцитоз, у цитоплазмі еритроцитів – тільця Жоллі та кільця Кебота, тромбоцитопенія та лейкопенія легкого ступеня, гіперсегментація ядер лейкоцитів, “синій кістковий мозок” (фото 3, 4).

Попередження В₁₂ ДА

При перніціозній анемії, після резекції шлунка та у разі деяких інших хвороб профілактичне лікування вітаміном В₁₂ (200 мкг 1 р./2 місяці) проводиться пожиттєво. Вживання препаратів вітаміну В₁₂ всередину застосовують лише у випадках недостатнього його надходження з харчами (вегетаріанство, надмірна потреба).

Анемія від нестачі фолієвої кислоти (фолієво ДА)

Дефіцит фолієвої кислоти може виникати при багатьох хворобах та станах. Імовірність розвитку анемії від нестачі фолієвої кислоти є високою передусім у випадках надмірної в ній потреби – період вагітності, лактації, у хворих на гемолітичну анемію.

Причини нестачі фолієвої кислоти

1. Недостатнє надходження та порушення всмоктування (голодування, вигодовування дітей козячим молоком, целиакія, спру, дивертикули та резекція тонкої кишки);
2. Надмірна потреба (вагітність, посилений ріст, лактація, гемолітична анемія).
3. Надмірні втрати (тривалий гемодіаліз).
4. Комбіновані: вживання протисудомних препаратів, оральних контрацептивів, антиметаболітів, алкоголізм, хвороби печінки (хронічний гепатит, цироз) та підшлункової залози.

Добова потреба в фолієвій кислоті складає 100 мкг (звичайна дієта містить 300-800 мкг). Депо фолієвої кислоти, переважно в печінці складає 5-10 мг.

Розвиток мегалобластної анемії при дефіциті фолієвої кислоти пов'язаний з тим, що вона бере участь разом з ціанокобаламіном в синтезі глютамінової кислоти, пуринових і пірамідинових основ, необхідних для утворення ДНК [26, 1, 8, 9, 13, 14, 15].

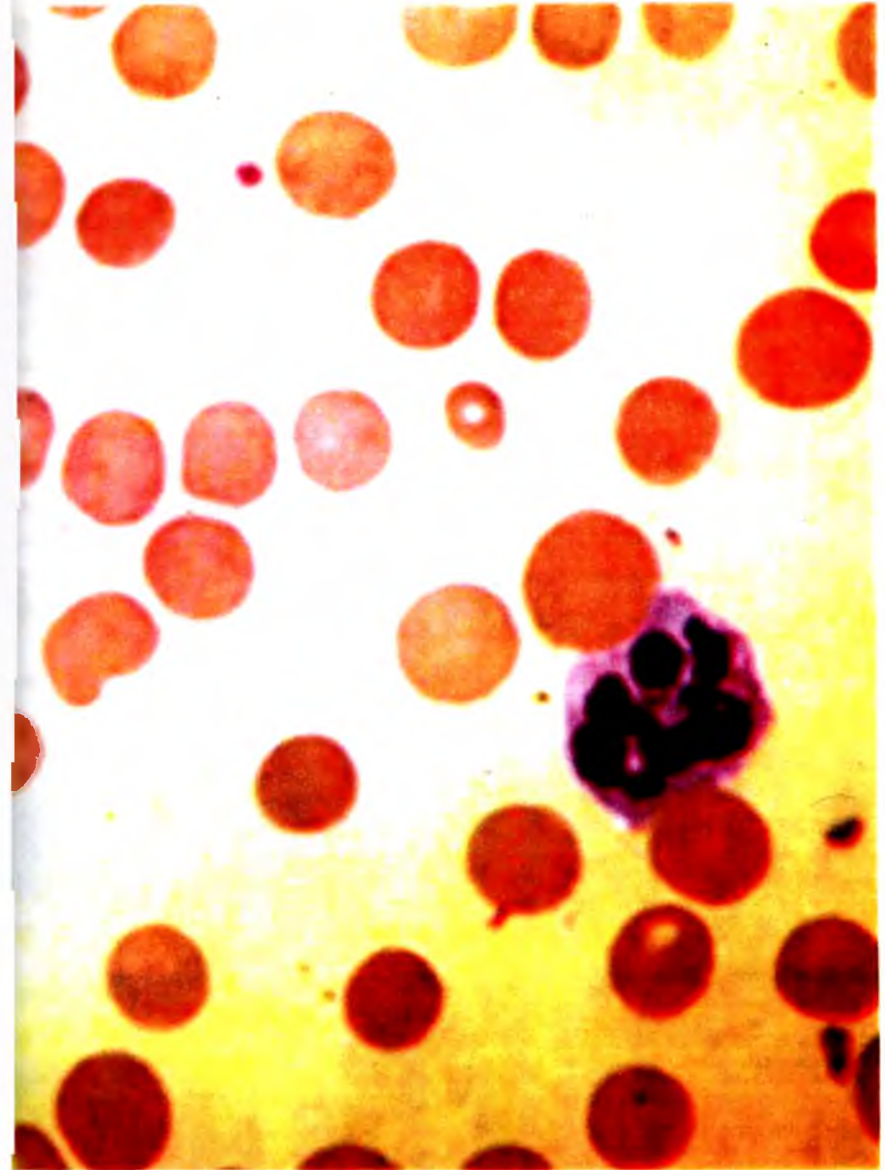


ФОТО 3. В₁₂-дефіцитна анемія. Периферична кров. Макроцитоз. Полісегментація нейтрофілів. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

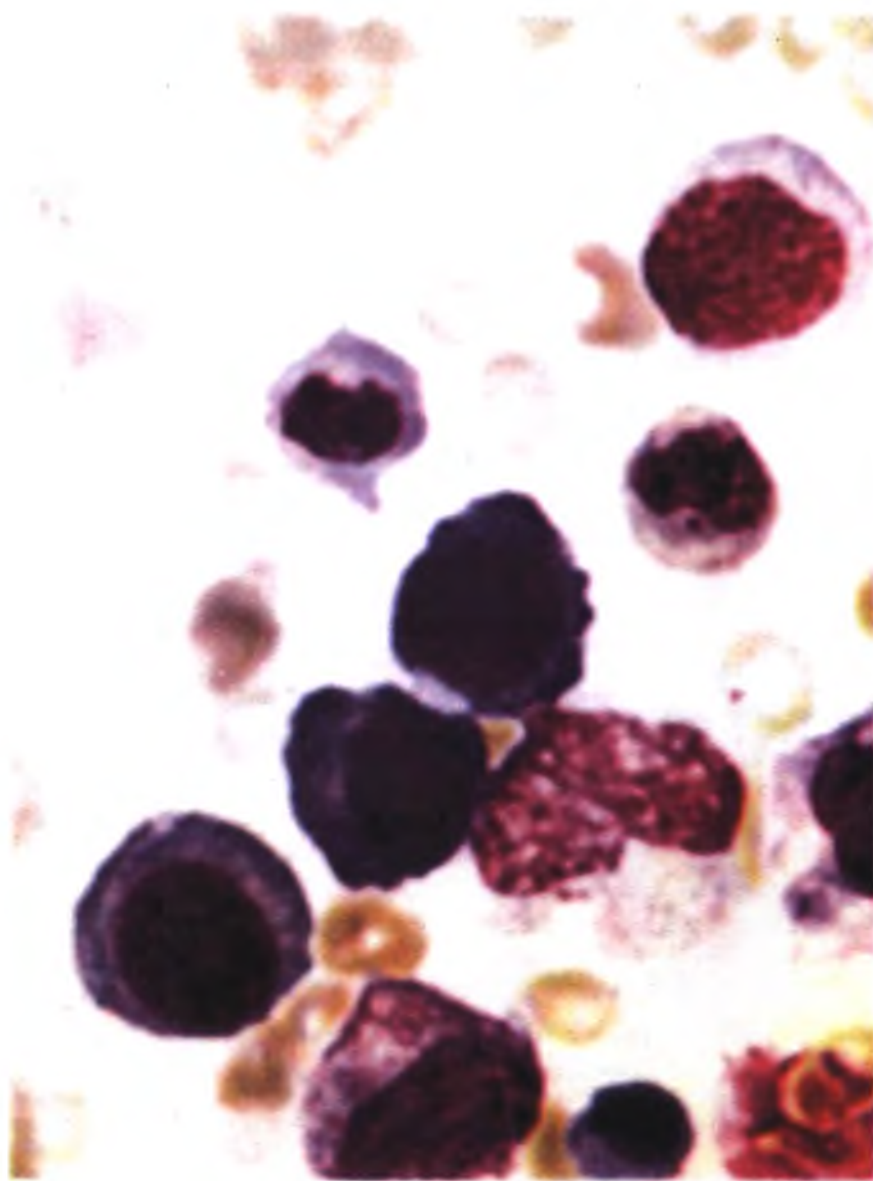


ФОТО 4. В₁₂-дефіцитна анемія. "Синій" кістковий мозок. Мегалобластний тип кровотворення. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

Прояви. Частіше хворіють особи молодого віку, вагітні жінки. В проявах захворювання переважають симптоми макроцитарної анемії: типові ознаки анемії, блідість шкіри з легкою субіктеричністю, збільшення селезінки.

Атрофічні зміни на слизовій оболонці язика відсутні або незначні.

Неврологічна симптоматика відсутня.

При фолієводефіцитній анемії зміни крові і кісткового мозку такі ж як при ціанокобаламін-дефіцитній анемії [28].

Попередження. Всі хворі з дефіцитом фолієвої кислоти повинні знаходитись на диспансерному обліку. З профілактичною метою їм призначають 1 мг/добу фолієвої кислоти. Таку ж профілактичну дозу призначають під час вагітності і лактації [30].

3.2.3. Апластична анемія (АА)

АА характеризується глибоким пригніченням кісткомозкового кровотворення, зниженням проліферації та затримкою дозрівання кісткомозкових елементів з розвитком панцитопенії, яка зумовлює основні симптоми захворювання. Захворюваність на есенціальну АА складає 3-6 випадків на 1 млн. популяції [30, 28, 29, 32, 21, 33, 36, 38-41, 42, 44].

Причини АА різноманітні і до кінця ще не вивчені, в 50% випадків причина захворювання невідома. Розрізняють вроджені та набуті форми.

Набуті апластичні анемії можуть спричинятися:

- *йонізуючою радіацією* (доза понад 1,5 Гр);
- *токсичними речовинами:* бензин, пестициди, феноли;
- *ліками:* цитостатичні, нестероїдні протизапальні, антибіотики (хлорамфенікол), протисудомні, препарати золота;
- *вірусами:* гепатитів В і С, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра, парвовірус В19;
- *автоімунними хворобами:* системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороби "трансплантат проти господаря";
- *нестачею EPO:* хронічна ниркова недостатність;
- *зниженням чутливості рецепторів клітин еритроцитарного ряду до EPO:* анемія хронічної хвороби;
- *надлишком цитокінів – інгібіторів кровотворення:* неопластичні хвороби.

Розвиток АА пов'язаний з патологією поліпотентної гемопоетичної стовбурової клітини, недостатність якої викликає порушення процесів проліферації і диференціації всіх ростків кісткового мозку.

Крім дефекту стовбурової клітини в патогенезі АА важливу роль відіграє порушення строми, яка створює мікрооточення стовбуровим клітинам і індукуює їх проліферацію та диференціацію. Вважають, що патогенетичні фактори одночасно впливають на кровотворні клітини і строму.

При АА спостерігається порушення метаболізму кровотворних клітин, в першу чергу обміну нуклеотидів. Кровотворні клітини не можуть засвоювати різні гемопоетичні речовини, які необхідні в процесах їх диференціації і проліферації (ціанокобаламін, залізо, гемопоетини). Їх рівень в сироватці крові хворих АА підвищений. Спостерігається відкладання заліза в печінці, селезінці, кістковому мозку та інших органах.

В розвитку захворювання важливу роль відіграють ендокринні, імунні механізми, генетичні зміни, які створюють умови для розвитку аплазії кровотворення під впливом різних причин.

Деякі наукові дослідження вказують на вплив селезінки в розвитку АА, яка при цьому захворюванні пригнічує кровотворення [30,8].

Серед апластичних анемії розрізняють 2 підгрупи: імунну та неімунну форми.

При імунній формі АА спостерігається порушення клітинного і гуморального імунітета: блокування Т-лімфоцитами диференціації стовбурових клітин, вироблення антитіл проти елементів периферичної крові та кісткового мозку. Можливий також гаптенний механізм порушення гемопоеза.

Прояви. Для АА характерні:

- симптоми гіпоксії (задишка, серцебиття, загальна слабкість, головокружіння);
- кровоточивість (носові кровотечі з ясен, маткові, шлунково-кишкові, ниркові та інші кровотечі);
- інфекційні ускладнення.

Захворювання розвивається поступового, в деяких випадках – гостро, з появою вище перелічених симптомів.

При огляді хворих спостерігається блідість шкіри, геморагічні висипання на шкірі та слизових оболонках. Периферичні лімфовузли, печінка, селезінка не збільшені.

Картина крові при АА характеризується панцитопенією:

- анемією, частіше нормохромною;
- ретикулоцитопенією;
- тромбоцитопенією;
- гранулоцитопенією з відносним лімфоцитозом.

ШОЕ прискорена. В комплексній терапії АА важливу роль відіграє ТСК.

Своєчасна ТСК дозволяє вилікувати 50-85% хворих. Найкращі результати від трансплантації є у хворих віком до 30 років, а після 50 років вона мало-ефективна, передусім через високий ризик ускладнень. При лікуванні лише антилімфоцитарним глобуліном без алотрансплантації кісткового мозку п'ятирічне виживання пацієнтів складає 30-40%. При застосуванні лише симптоматичної терапії виживання до року становить менше, ніж 20%.

При повній аплазії кровотворення прогноз несприятливий.

Деякі вчені розглядають АА як передлейкозний стан [8].

3.3. Гемолітичні анемії (ГА)

ГА – захворювання, які супроводжуються зменшенням тривалості життя еритроцитів. Підвищене руйнування (гемоліз) еритроцитів супроводжується збільшенням вмісту непрямого білірубіна в сироватці крові та підвищенням виділенням продуктів катаболізму гемоглобіну з сечею та калом.

Виділяють 2 основні групи ГА:

1. Спадкові ГА, зумовлені біохімічним дефектом мембрани, ферментних систем еритроцитів, структури гемоглобіну або його синтезу.

2. Набуті ГА, зумовлені позаеритроцитарними факторами, які викликають руйнування нормальних еритроцитів [8, 30].

Клінічно розрізняють 2 групи ГА в залежності від місця гемолізу: внутріклітинного, який відбувається в клітинах фагоцитарної системи (секвестраційний гемоліз), і внутрішньосудинний, який спостерігається в судинному руслі з участю комплемента (комплементарний гемоліз) [8].

3.3.1. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені змінами мембрани еритроцитів

Спадковий сфероцитоз

Сфероцитоз (хвороба Мінковського-Шоффара) – аутосомнодомінантне захворювання, пов'язане з дефектом білка спектрина мембрани еритроцитів.

Розвиток. Дефектна мембрана стає проникливою для іонів натрію, в еритроцитах накопичується вода. Еритроцити стають сферичними, втрачають властивість деформуватися під час проходження в вузьких місцях кровотоку. Такі еритроцити частково елімінуються, частково пошкоджуються в селезінці.

Тому тривалість їх життя складає в середньому 8-15 днів (норма 100-120 днів).

Прояви захворювання зумовлені підвищеним внутріклітинним руйнуванням еритроцитів. Розвивається характерна тріада клінічних ознак:

- анемія;
- жовтяниця;
- спленомегалія.

Характерними для спадкового сфероцитозу є конституційні деформації скелета (вежовий череп, високе піднебіння), аномалія очей, зубів, отосклероз т.ін. [8, 9, 30].

Анемія звичайно проявляється в підлітковому віці, іноді у дорослих. При обстеженні родичів можна виявити ознаки ГА. Важчий перебіг анемії спостерігається в ранньому дитячому віці.

Жовтяниця та анемія зумовлює лимонно-жовте забарвлення шкіри у хворих. Сеча темного кольору (кольору пива) внаслідок посиленого утворення уробіліногену та виділення його з сечею. Кал набуває темно-коричневого забарвлення. Селезінка на 1-3 см виступає з-під краю реберної дуги. Перебіг захворювання часто ускладнюється жовчнокам'яною хворобою внаслідок посиленого виділення білірубіна жовчю.

Характерна форма еритроцитів при цьому захворюванні. В крові переважають еритроцити – еритроцити меншого діаметра, шароподібної форми, без центрального просвітлення. Кількість ретикулоцитів підвищується (фото 5).

Основним і єдиною ефективним методом лікування спадкового сфероцитозу є спленектомія. В результаті цієї операції видаляється орган, в якому руйнуються сфероцити. Після спленектомії хворі стають практично здоровими.

3.3.2. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені змінами активності ферментів (ензимопатії)

Причини. При цьому захворюванні дефект одного з ферментів, які беруть участь в гліколізі, пентозофосфатному циклі або системі глутатіона, успадковується по рецесивному типу. Описано біля 20 різних ферментативних аномалій, з яких найчастіше зустрічається дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Розвиток ГА при дефекті ферментів гліколіза пов'язаний з порушенням утворення АТФ в еритроцитах. Життєздатність таких еритроцитів знижена змінюється їх іонний склад і вони швидко руйнуються макрофагами печінки селезінки.

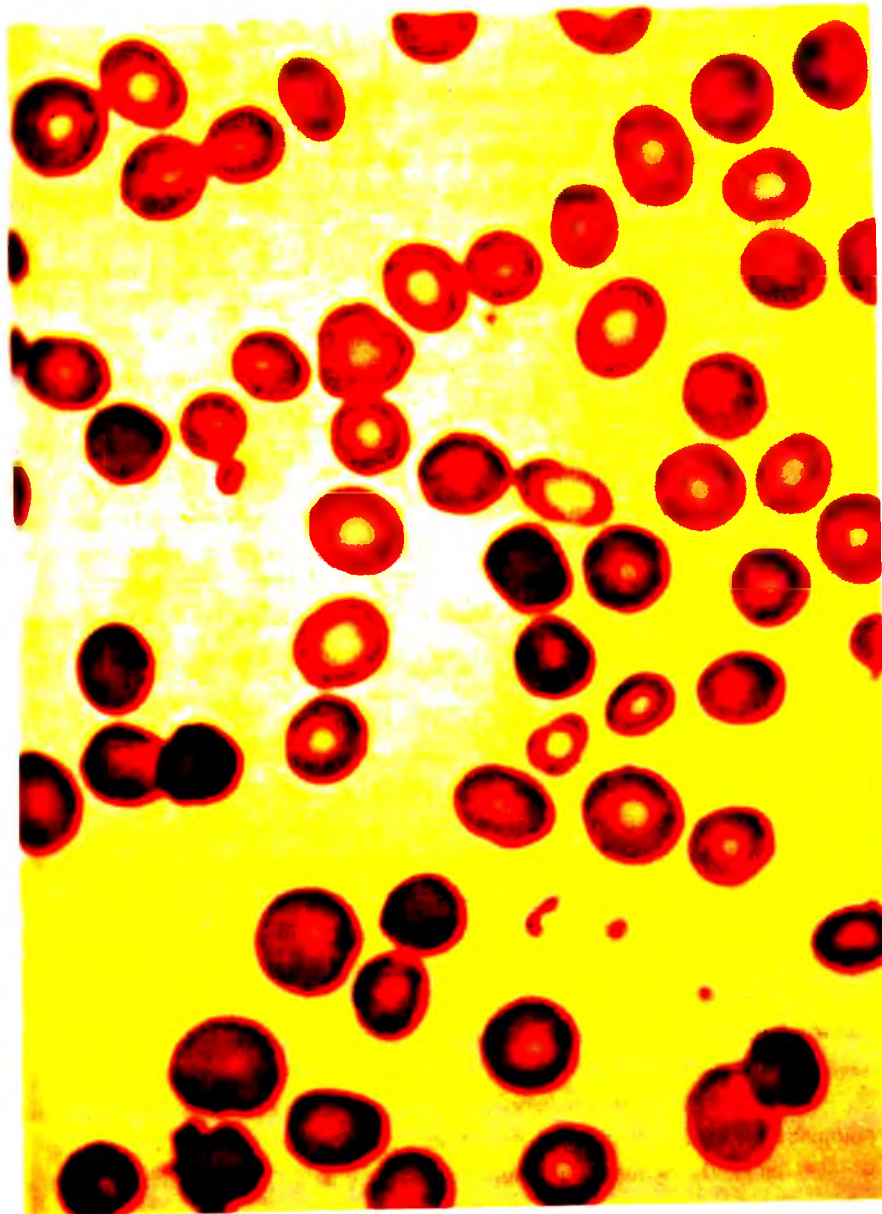


ФОТО 5. Мікросфероцитарна анемія. Периферична кров, Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

Дефект активності ферментів пентозофосфатного циклу або системи глютаміна викликає зміну ліпідів мембрани, яка стає нездатною протидіяти окислювачам. Після вживання деяких лікарських засобів, зокрема, сульфаніламідних, антималярійних препаратів, вживання в їжу бобів фава (фавізм), такі еритроцити швидко гемолізуються переважно в судинному руслі.

Прояви. Після вживання лікарських препаратів або бобів розвивається клінічна картина гострого внутрішньосудинного гемолізу: гемолітичний криз, гемоглобінурія, геморагічний синдром внаслідок тромбоцитопенії та порушення зсідання крові (ДВЗК – синдром) [8, 30].

В периферичній крові морфологія еритроцитів різноманітна: може спостерігатися макроцитоз, овалцитоз, анізопойкілоцитоз, іноді і поліхромазія або базофільна пунктація еритроцитів. Кількість ретикулоцитів збільшується.

Попередження. З метою профілактики гемолітичних кризів хворі не повинні вживати сульфаніламідних препаратів, протималярійних ліків, похідних ізонікотинової кислоти.

Для профілактики та ранньої діагностики хвороби проводять молекулярно-генетичні дослідження та обстежують членів родини.

3.3.3. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням синтезу гемоглобіна

Гемоглобінопатії

Гемоглобінопатії – неоднорідна за своєю природою група спадкових хвороб, спричинених аномаліями будови гемоглобіну [1, 8, 9, 13–15, 36–42].

Строма еритроцитів складається з гемоглобіну, до якого входить залізовмісна небілкова група – гем та білкова – глобін, який побудований з двох α - та двох не- α -ланцюгів. Звичайно синтез ланцюгів глобіну є збалансованим, тобто кількість α - та не- α -ланцюгів є однаковою. Гемоглобін дорослої людини на 95-98% складається з гемоглобіну А (HbA), що має два α - і два β -ланцюги, на 2-2,5% – з HbA₂, що містить два α - і два δ -ланцюги, та на 0,1-2% – з фетального гемоглобіну HbF, побудованого з двох α - і двох γ -ланцюгів.

Розрізняють якісні та кількісні гемоглобінопатії:

- якісні – глобін має змінену будову через заміну однієї або багатьох амінокислот у його молекулі (серпастоклітинна анемія);
- кількісні – будова α - і β -ланцюгів є правильною, але їх співвідношення є порушеним (таласемія) [21, 36, 37, 38].

Серпастоклітинна анемія

Причиною хвороби (гемоглобінопатія S) є зміна структури гемоглобіну – β -ланцюгу шосте положення замість глютамінової кислоти займає валін (HbS). Це призводить до зниження (\approx в 100 разів) розчинності гемоглобіну, що віддав кисень, через його полімеризацію з утворенням гелю в стромі еритроцитів. Еритроцити набувають серпастої форми та швидко руйнуються. Серпастоклітинна анемія є найпоширенішою в т.з. “малярійній” смузі (Центральна Африка та Азія).

Хвороба може проявлятися вже через кілька місяців після народження дитини. Її перебіг має хронічно-рецидивний характер з розвитком гемолітичних кризів. Гемолітична анемія розвивається лише у гомозиготних за HbS (SS) осіб. У гетерозигот клінічні прояви можуть виникати лише в умовах тривалої і важкої гіпоксії (дыхальна та серцева недостатність, перебування у високогір’ї).

Перебіг хвороби нерідко ускладнюють артеріальні тромбози та трофічні зміни на шкірі гомілок.

Стигми дизембріогенезу (високий непропорційний зріст, короткий тулуб, вдовжені кінцівки, вежоподібний череп, інфантилізм) є ознакою гіперрегенераторної анемії. З часом, як прояв гемохроматозу, в хворих розвиваються фіброзні зміни печінки, селезінки, міокарда та порушення їх функцій.

Таласемія

Таласемія (анемія морського узбережжя) – група спадкових анемій, спричинених порушенням синтезу одного або кількох ланцюгів глобіну. Патологічно змінені молекули глобіну легко денатуруються та призводять до гемолізу. Таласемія зустрічається переважно в районі Середземного моря. Розділяють α - та β -таласемію, а також таласемію з структурними змінами гемоглобіну.

Причиною β -таласемії є зменшення синтезу β -ланцюгів гемоглобіну. Розрізняють малу (гетерозиготну) і велику (гомозиготну) β -таласемію.

Гомозиготна β -таласемія (хвороба Кулі) характеризується тим, що β -ланцюги глобіну взагалі не продукуються, а рівень HbF підвищується. Перші ознаки хвороби проявляються в немовлят відставанням у фізичному розвитку та аномаліями скелету: монголоїдні риси обличчя, потовщення губчастого шару кісток черепа. Анемія має гіпохромний та мікросфероцитний характер, зустрічаються мішеневидні еритроцити (фото 6), а осмотична резистентність еритроцитів є зниженою.

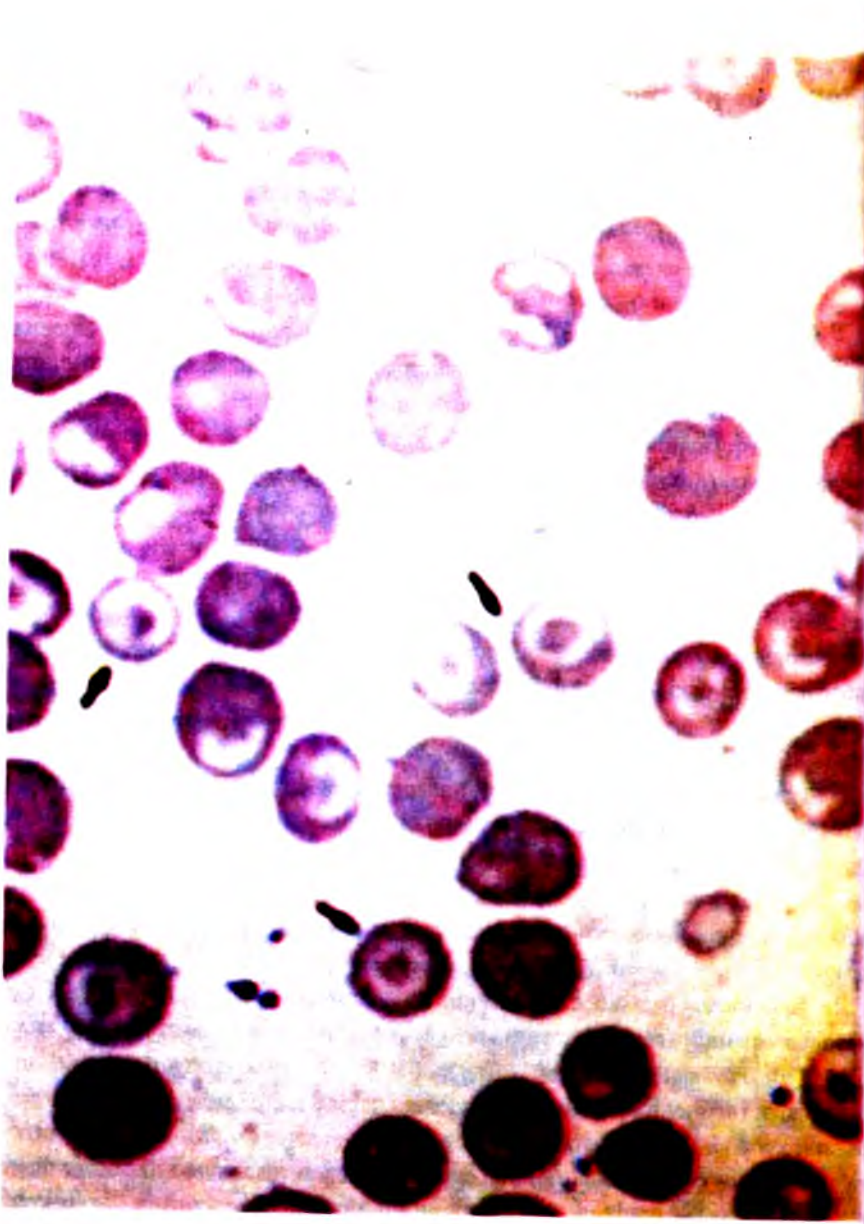


ФОТО 6. Таласемія. "Мішеневидні" еритроцити. Периферична кров. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

У лікуванні застосовується ТСК, без проведення якої тривалість життя впадає 5-8 років.

При малій таласемії синтез НbА є сповільнений, клініки звичайно немає. Часом може розвинути легка анемія та спленомегалія. В більшості пацієнтів із β -таласемією є підвищений НbА2, а в одній третини – й НbF.

α -таласемія. Враховуючи те, що синтез α -ланцюга глобіну контролюється двома парами генів, можливі різні варіанти цієї хвороби:

1. Гомозиготна форма – повний брак α -ланцюга. У випадку, коли плід не синтезує НbF, він гине внутрішньоутробно.

2. Гетерозиготна форма – подібна до гетерозиготної β -таласемії, однак без збільшення рівня НbF і НbА2.

У разі важкого перебігу ефективною є ТСК, яку доцільно проводити в молодому віці, ще до розвитку гемосидерозу.

3.3.4. Імунні гемолітичні анемії

Імунні ГА – група захворювань, при яких руйнуються власні еритроцити хворого в результаті імунних механізмів (антитіла, сенсibilізовані лімфоцити).

Розрізняють:

– *ізоімунні* ГА, пов'язані з ізоантитілами проти групових факторів еритроцитів. Антитіла попадають в організм ззовні (гемолітична хвороба плода і новонароджених) або еритроцити, проти яких у хворого є ізоантитіла, попадають при несумісній гемотрансфузії;

– *при трансімунних* ГА антиеритроцитарні антитіла матері, яка хворіє імунною гемолітичною анемією, пасивно проходить через плаценту, і викликають гемолітичну анемію у дитини.

Гетероімунні ГА викликаються:

– антитілами проти модифікованих екзогенними факторами (медикаментами) антигенів еритроцита (гаптенів ГА);

– антитілами проти зовнішніх факторів (бактерії, віруси), які перехресно реагують з еритроцитарними антигенами;

– адсорбованими імунними комплексами.

При аутоімунній гемолітичній анемії антитіла виробляються проти власного антигена еритроцитів [8, 30, 38, 39, 40, 41].

Гемолітична хвороба новонароджених

Причини. Причиною гемолітичної хвороби новонароджених є ізоімунний конфлікт в результаті різних антигенів еритроцитів матері і плода.

Розвиток:

– ігвантитіла в організмі матері утворюються під час попередніх вагітностей в результаті імунізації антигенами еритроцитів плода, успадкованими від батька

– переливання крові, несумісної по Rh-фактору;

– у Rh-від'ємної мами утворюються анти-D-антитіла при Rh-позитивному плоді;

– імунізація груповими факторами А або В плода у матері з групою крові O(I).

Гемолітична хвороба новонароджених виникає в результаті проникнення антитіл матері через плаценту в організм плода, де вони викликають внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів.

Прояви гемолітичної хвороби внаслідок Rh-несумісності залежать від кількості антитіл, які поступили через плаценту в організм плода. В важких випадках може наступити смерть плода з явищами анасарки та вираженої анемії.

В легких випадках дитина може народитися з набряками, анемією різного ступеня, серцевою недостатністю, збільшенням серця, печінки, селезінки.

Важким ускладненням гемолітичної хвороби новонароджених є ядерна жовтяниця (рівень білірубіна 350 мкМ/л) з розвитком інтоксикації нервової системи, гіпертонусу, судом, ністагму.

Попередження. Проводиться антенатальна діагностика гемологічної хвороби новонароджених – динамічне спостереження за титром анти-Rho-антитіл у Rh-від'ємних вагітних, чоловіки яких Rh-позитивні.

Профілактика Rh-імунізації має важливе соціальне значення. Необхідно виключно по життєвим показам призначити гемотрансфузії у дівчаток до статевого дозрівання та в репродуктивному віці.

Для специфічної профілактики Rh-від'ємним жінкам, в яких чоловік Rh-позитивний, рекомендується під час родів вводити 200–300 мкг анти-Rho-анти-D-імуноглобуліна. Анти-D-антитіла викликають руйнування Rh-позитивних еритроцитів плода, які попали в кров матері, що попереджує розвиток сенсibiliзації матері. Ефективність профілактики анти-D-імуноглобуліном дуже велика.

Аутоімунні гемолітичні анемії

Аутоімунні ГА характеризуються утворенням антитіл проти антигенів власних еритроцитів.

По серологічній характеристиці розрізняють 4 типи аутоантитіл:

– аутоімунна ГА з неповними тепловими аглютинінами;

– з тепловими гемолізінами;

– з холодowymi антиаглютинінами;

– з двофазними холодowymi гемолізінами.

Аутоімунні ГА можуть виникати без явної причини (ідіопатичні форми) або як ускладнення певного захворювання (симптоматичні ГА).

Симптоматичні форми захворювання розвиваються при гемобластозах, при аутоімунних захворюваннях (колагенози, гепатит), при пухлинах [8, 30, 9, 15, 26, 36–41].

Причини. Аутоімунні ГА розглядаються як процес, пов'язаний з втратою імунологічної толерантності до власних антигенів в результаті первинних змін в імунокомпетентній системі. Згідно сучасних гіпотез до змін в імунній системі можуть привести:

– проліферація генетично змінених клонів лімфоїдної клітини;

– дефіцит або знижена функція Т-супресорів;

– поява перехресно реагуючих антитіл;

– порушення саморозпізнавання внаслідок дисбаланса в імунній системі.

Розвиток захворювання визначається характером антитіл. Неповні теплові аглютиніни фіксуються на еритроцитах, змінюючи проникливість мембрани для іонів натрію. Розвивається сфероцитоз, і такі еритроцити елімінуються в селезінці. Гемоліз має внутрішньоклітинний характер. Теплові гемолізини, двофазні холодові гемолізини і повні холодові аглютиніни руйнують еритроцити в судинному руслі з розвитком внутрішньосудинного гемоліза.

Прояви аутоімунної ГА залежать від того, який характер має гемоліз – внутрішньоклітинний чи внутрішньосудинний. При внутрішньоклітинному – спостерігається жовтяниця, збільшення печінки, селезінки. Характерною ознакою внутрішньосудинного гемоліза є гемолітичний криз, основними симптомами якого є підвищення температури тіла, задишка, болі в попереку, в животі, нудота, блювота, сеча чорного кольору (гемоглобінурія), кровоточивість слизових оболонок, петехії, може розвинути ниркова недостатність як результат ДВЗК-синдрому.

Гемолітичні анемії, що протікають переважно з внутрішньосудинним гемолізом

Причини. Внутрішньосудинний гемоліз спостерігається при:

– переливанні несумісної крові;

– отруєнні гемолітичними отрутами (миш'як, свинець, фенол, толуол, бензол, лізол, сірководень, мідь, пестициди, нафталін);

- при укусах змій;
- при отруєнні грибами;
- при малярії;
- холодовій і маршевій гемоглобінурії;
- після вживання ліків(сульфаніламідні препарати, фенацетин, хінін, екстракт папоротника, препарати групи пеніциліна);
- отруєнні оцтовою кислотою;
- септичних абортах.

3.3.5. Гемолітичні анемії, пов'язані з механічним пошкодженням оболонки еритроцитів

Це гемолітичні анемії, пов'язані з руйнуванням еритроцитів при протезуванні клапанів або перегородки серця.

ГА часто спостерігається при протезуванні клапанів аорти. Причиною анемії є механічне руйнування еритроцитів, що вдаряються біля поверхні протеза. Анемія може розвинути на протязі першої доби, через декілька днів або тижнів після операції. Спостерігається слабо виражений внутрішньосудинний гемоліз.

Характерними є морфологічні зміни еритроцитів:

- фрагментація еритроцитів;
- велика кількість трикутних еритроцитів;
- шизоцити (уламки еритроцитів).

РОЗДІЛ 4. ЛЕЙКОЗОГЕНЕЗ – ЗАГАЛЬНІ ПОНЯТТЯ

Лейкози – злоякісні пухлини кровотворної тканини з первинною локалізацією в кістковому мозку з наступною дисемінацією в периферичній крові, селезінці, лімфатичних вузлах та інших тканинах [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21].

За даними ВООЗ лейкози реєструються у всіх країнах світу і є причиною смерті менше, ніж в 1 % випадків. В загальній структурі смертності від злоякісних пухлин частка лейкозів складає від 4 до 10%. На даний час захворюваність різними формами лейкозів складає 22,6 на 100000 населення у чоловіків і 15,2 на 100000 населення у жінок. У чоловіків лейкози займають 4-е місце по поширеності після злоякісних пухлин легень, простати і колоректального відділу шлунково-кишкового тракта, а у жінок – 3-є місце після пухлин грудної залози і колоректального відділу шлунково-кишкового тракта [27, 28, 30, 38–42, 44].

Причини. У більшості пацієнтів причину розвитку лейкозу встановити не вдається. Обговорюється можлива роль наступних етіологічних факторів [26, 27, 28, 30].

Іонізуюча радіація. Вплив іонізуючої радіації на виникнення лейкозів вважається доказаною. Іонізуюче випромінювання в дозі вище 1 Дж/кг або 100 рад викликає збільшення захворюваності гострим та хронічними лейкозами, рідше – лімфомами. Доказом значення іонізуючої радіації в розвитку лейкозів є швидке збільшення через 5-7 років захворюваності гострим мієлобластним лейкозом серед жителів японських міст Хіросіма і Нагасакі після атомного бомбардування, а також збільшення захворюваності хронічним мієлолейкозом серед пацієнтів, які отримували променеву терапію. Залежно від дози частота лейкозів підвищується серед осіб, професійно пов'язаних з дією іонізуючої радіації.

Під впливом іонізуючої радіації можливий розвиток хромосомних аномалій в бластних клітинах, що має значення в патогенезі лейкозів [30, 36, 37].

Хімічні речовини. Серед мієлотоксичних хімічних речовин, здатних викликати лейкоз, провідна роль належить бензолу та іншим ароматичним вуглеводам. Бензол широко використовується в різних промислових виробництвах. Він легко проникає в організм людини через легені та шкіру, може накопичуватися в жировій та нервовій тканинах.

Хронічна дія бензолу спостерігається при тривалому курінні, не тільки у активних, але і у пасивних курців. Курці вдихають під час куріння біля 2 мг бензола в день, некурці – 0,2 мг бензола в день. У чоловіків, які викурюють 20 пацірок папіросів в рік, ризик захворіти гострим мієлоїдним лейкозом в 3-4 рази

вище порівняно з некурцями. Папіросний дим, крім бензола, містить уретан, радіоактивні компоненти та ін. У пацієнтів з гострим лейкозом, які викурюють 40 папіросів в день, частіше спостерігаються хромосомні аномалії (інверсія 16 хромосоми, трисомія 8 хромосоми та ін.).

Механізм лейкозогенного ефекту бензола повністю не в'яснений. Бензол безпосередньо токсично впливає на кістковий мозок. Крім того, бензол метаболізується цитохромами в печінці до проміжних продуктів, які концентруються в кістковому мозку і, можливо, перетворюються ензимами в мутагенні агенти.

Деякі спостереження доказують зв'язок гострого лейкоза, лімфоми, мієломи з впливом *пестицидів*. Вчені виявили наявність хромосомних аномалій у 92% хворих гострим лейкозом, які до розвитку захворювання мали тривалий контакт з інсектицидами, нафтопродуктами.

В останні роки велика увага звертається на пестициди, тому що вони можуть бути в високій концентрації в їжі. Деякі вчені встановили підвищений ризик захворювання лейкозом дітей, батьки яких на роботі мали контакт з хлорованими розчинами, фарбами.

Захворюваність лейкозами серед хворих лімфогранульоматозом, які отримували променеви або хіміотерапію, в 200 раз вища, ніж в популяції, які її не отримували.

Вірусна інфекція. Доказана роль вірусів в розвитку лейкозу великої рога-тої худоби, птахів, мишей, шурів. У людини доказано роль герпес-вірусу Епштейна-Барра в розвитку лімфоми Беркітта і ретровірусу HTLV (human T-cell lymphotropic virus) в розвитку Т-клітинного лімфолейкоза. Вивчається роль ретровірусів в розвитку лейкозів. Встановлено, що в геномі цих вірусів існують специфічні гени, які безпосередньо відповідають за трансформацію нормальної гемопоетичної клітини в лейкозну. Ці гени називаються онкогенами.

У людини встановлена локалізація в хромосомах понад 60 генів, які вважаються протоонкогенами, тому що після взаємодії з ретровірусом в них відбуваються точкові мутації, хромосомні аномалії, вони стають онкогенами і викликають лейкоз.

Встановлений механізм, з допомогою якого ретровіруси трансформують протоонкогени нормальних клітин, зокрема, і гемопоетичних, в онкогени. Геном ретровірусу – це РНК. В ретровірусі знаходиться фермент зворотня транскриптаза, з допомогою якої вірус синтезує ДНК і на ній “перепише” всю генетичну інформацію, закодовану в РНК. Далі ДНК проникає в ядро інфікованої клітини, вбудовується в її геном, таким чином впливає на генетично

детерміновані процеси поділу клітини, порушується процес диференціації, відбувається неконтрольований процес проліферації [39, 40, 41].

Генетичні та спадкові фактори, хромосомні аномалії

Відомо, що генетичні дефекти значно підвищують ризик розвитку лейкозів. При хворобі Дауна (трисомія – 21) гострий мієлоїдний лейкоз спостерігається в 20 раз частіше, ніж у здорових осіб.

У хворих лейкозами дуже часто спостерігаються хромосомні аномалії. Так, при гострому та хронічному мієлолейкозі у 80-90%, при хронічному лімфолейкозі – у 50% хворих.

Специфічні транслокації викликають активацію певних протоонкогенів, що викликає пухлинний ріст. Встановлено співпадіння локалізації цих генів в хромосомах з точками розривів хромосом при певних видах лейкозів.

Певну роль в розвитку лейкозів відіграє спадковість. Так, спостерігається висока частота (25%) розвитку гострого лейкозу у близнят.

При вивченні сімей з високою частотою розвитку гострого лейкозу встановлений домінуючий тип успадкування захворювання.

Описані рідкі випадки вродженого лейкоза, що вказує на можливість трансплацентарного лейкозогенезу [42, 44].

Розвиток. Загальноприйнятою є клонова теорія розвитку гемобластозів. За цією теорією лейкозні клітини є потомством однієї гемопоетичної клітини, яка піддалась мутації.

Основні властивості лейкозних клітин:

– не можуть диференціюватися;

– надмірна проліферація і накопичення в великій кількості в кістковому мозку.

Мутація стовбурової кровотворної клітини відбувається під впливом етіологічних факторів, в результаті пошкоджується ДНК, генетичний апарат клітини. Велику роль відіграють хромосомні аномалії і вірусна інфекція, які змінюють структуру і регуляцію клітинних онкогенів, в результаті гемопоетична клітина втрачає здатність диференціюватися і відбувається її гіперпроліферація.

Лейкози в своєму розвитку проходять два етапи:

– перший – утворення доброякісної моноклонової пухлини;

– другий – формування злоякісної пухлини з ознаками поліклонової трансформації.

Перший етап формування лейкозів починається з мутації родоначальної кровотворної клітини. Ця клітина інтенсивно проліферує і дає потомство клітин

– клон. На цьому етапі (доброякісний пухлинний ріст) клітини ще не мають ознак поліморфізму та атипізму, вони здатні до диференціації, не має метастазування в органи і тканини. На *другому етапі* розвитку лейкозного клона внаслідок повторних мутацій пухлинних клітин повляються нові субклони, для яких характерною є висока мутагенність, пухлина стає поліклоновою, злоякісною. Пухлинні клітини інтенсивно проліферують, але одночасно втрачають здатність до диференціації. Далі пухлинний клон починає розвиватися за законами пухлинної прогресії.

В патогенезі лейкозів важливу роль відіграє апоптоз (апо – повне, ptosis – падіння, втрата). Завдання апоптоза є звільнення від:

- старих клітин;
- клітин, яких є надлишок;
- клітин, в яких порушена диференціація;
- клітин, в яких пошкоджений генетичний матеріал.

Після закінчення апоптоза фагоцити, які знаходяться поруч, поглинають залишки фрагментів клітини, це відбувається без ознак запалення.

Відомі гени, які регулюють апоптоз. На 18 хромосомі локалізовано сімейство генів BCL-2, яке регулює активність апоптоза.

Доказано роль гальмування апоптоза в розвитку гострого лейкоза, хронічного мієлолейкоза та ін.

Пригнічення апоптоза є основним в формуванні пухлинного клона та метастазування пухлини. Механізми пригнічення апоптоза є наступними:

- активація в пухлинних клітинах онкогенів і підвищена експресія ростових факторів;
- мутація генів, які контролюють апоптоз, зокрема, гена Р-53.

Відомо, що пригнічення апоптоза сприяє порушенню протипухлинного імунітета. Велику роль в розвитку лейкоза відіграє порушення імунних механізмів захисту. Відомо, що в організмі людини постійно відбуваються мутації клітин, в тому числі і кровотворних. Мутувана клітина, яка характеризується зміною генетичного кода, тут же розпізнається імунною системою як чужерідна та зразу ж знищується. При лейкозі діяльність імунної системи порушена, і клітина-мутант не знищується. Крім того, порушення системи імунного захисту сприяє розвитку у хворих лейкозами різних інфекційно-запальних захворювань та аутоімунних ускладнень [30].

Інтенсивно проліферуючий лейкозний клон пригнічує червоний та мегакаріоцитарний ростки кровотворення, внаслідок чого розвивається анемія і тромбоцитопенія з геморагічними проявами.

Класифікація. Поділ лейкозів на гострі та хронічні здійснюється не на основі клінічних даних, а виключно на основі морфологічної характеристики клітинних елементів. Субстратом гострих лейкозів є незрілі клітини – бласти, а хронічних лейкозів – зрілі та дозріваючі клітинні елементи. На мал.1 показана класифікація пухлинних захворювань системи крові.

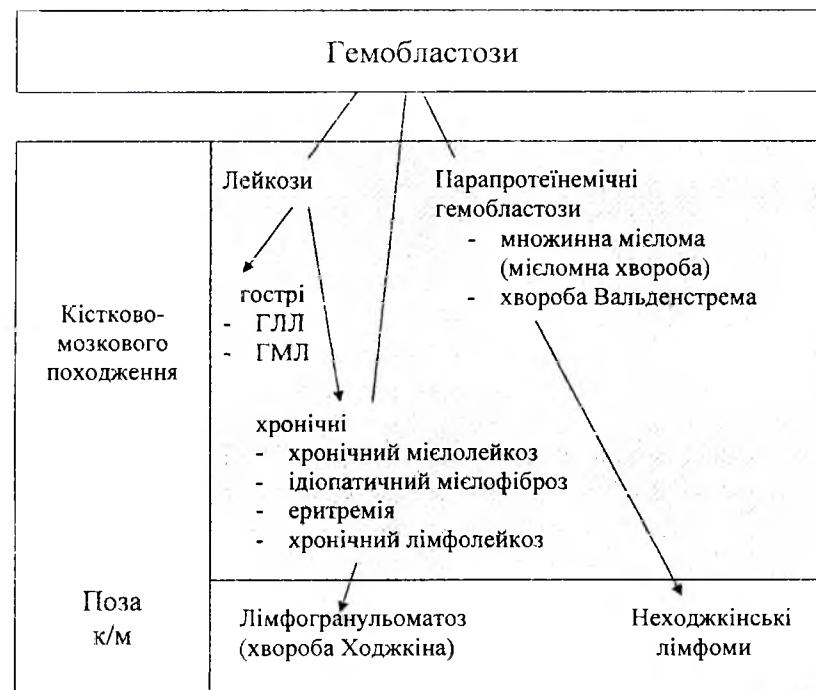


Рис. 1. Класифікація пухлинних захворювань системи крові (гемобластозів)

РОЗДІЛ 5. ГОСТРІ ЛЕЙКОЗИ (ГЛ)

Гострий лейкоз (ГЛ) – злоякісна пухлина з первинною локалізацією в кістковому мозку, патоморфологічним субстратом якої є бласти: клітини, відповідні родоначальним елементам одного з ростків кровотворення [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21, 30, 38–42, 44].

Епідеміологія. Одну третину всіх гемобластозів (Г) складає гострий лейкоз (ГЛ). ГЛЛ є найпоширенішим онкологічним захворюванням в дитячому віці. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Всі дослідження відмічають 2 піка захворюваності: в віці 3-4 і 60-69 років.

До цього часу ГЛ залишаються фатальними захворюваннями. Проте своєчасна діагностика і раціональна сучасна терапія дозволяють суттєво подовжити життя хворого, а дітей навіть повністю вилікувати [26, 27, 28, 30].

Причини. Загальноприйнятим є поліетіологічне походження ГЛ. Епідеміологічні дослідження виявили, що в сім'ях, де виявлений ГЛ, ризик захворіти на ГЛ підвищується в 3-4 рази. Значення генетичних факторів в розвитку ГЛ підтверджується збільшенням захворюваності ГЛ при деяких генетичних аномаліях (хвороба Дауна, синдром Клайнфельтера та ін.). При наявності ГЛ у одного з монозиготних близнят імовірність захворювання іншого складає 25%. Вважається, що генетичні фактори викликають схильність до розвитку лейкоза, який потім реалізується під впливом променевого або хімічних факторів. Підвищена мутаційна здатність може викликатися спадковою нестабільністю генетичного апарату під впливом онкогенних факторів.

Причиною мутації кровотворної клітини може бути вплив іонізуючої радіації. Доказано збільшення кількості ГЛ після атомного вибуху в Японії. Так, частота ГЛЛ серед осіб, які знаходилися на віддалі до 1,5 км від епіцентра вибуху, в 45 раз була вищою, ніж серед тих, хто знаходився за межами цієї зони. Не викликає сумніву розвиток вторинного лейкозу після променевої терапії. На основі отриманих даних обмежені в медицині призначення рентгендіагностичних процедур, обмежено використання променевої терапії у неонкологічних хворих. Деякі вчені доказують роль в розвитку ГЛ деяких лікарських засобів (бутадіон, левоміцетин, цитостатичні препарати), а також значення контактів з певними хімічними речовинами: лаками, фарбами, пестицидами, бензолом.

В багатьох дослідженнях обговорюється вірусна теорія. Так, в 1982 р. був виділений ретровірус від хворого Т-клітинним лейкозом – людський Т-клітинний вірус І-НТЛV-І.

Вірус з допомогою реверсивної транскриптази сприяє входженню вірусного генома в ДНК – клітину господаря. Клітина отримує нову генетичну інформацію та безперервно проліферує без диференціювання. У більшості хворих ГЛ цитогенетичні дослідження виявляють зміни хромосомного апарата.

Таким чином, один із лейкозогенних агентів (вірус, іонізуюча радіація, хімічна речовина), можливо, при нестабільності генетичного апарату викликає мутацію гемопоетичної клітини 1-го, 2-го або 3 класа, яка викликає утворення пухлинного клона [42, 44].

Цитопатогенез ГЛ. За законами моноклонального росту одна мутаційна гемопоетична клітина дає початок пухлинному клону в кістковому мозку. Лейкозні пухлинні клітини мають такі властивості:

- зниження колонісуючої здатності;
- асинхронізм процесів проліферації та диференціації;
- блокада диференціювання.

Одна мутаційна клітина після поділу викликає утворення великої кількості клітин. Так, за 3 місяці утворюється 10^{18} клітин загальною масою 1 кг. Злоякісні клітини вибірково пригнічують нормальні ростки кровотворення, активніше відповідають на ростові фактори. В такій ситуації фракція проліферуючих нормальних клітин-попередниць поступово виснажується. В результаті прогресування ГЛ патологічні клітини починають розвиватися поза органами кровотворення: в шкірі, нирках, мозкових оболонках і т.д.

Класифікація ГЛ. На основі цитохімічних маркерних реакцій розрізняють лімфобластні та мієлоїдні форми гострих лейкозів.

Цитохімічні маркерні реакції основних варіантів ГЛ представлені в пбл.1.

Таблиця 1

Цитохімічні маркерні реакції

Цитохімічні маркерні реакції	ГЛЛ	ГМЛ	ГМ _o Л	ГММ _o Л
Глікоген	+	-	-	-
Ліпіди	-	+	-	+
Мієлопероксидаза	-	+	-	-
Неспецифічна естераза	-	-	+	+

В клініці використовується ФАБ – класифікація гострих лейкозів. В 1995 р. Європейською групою по імунологічній класифікації лейкозів була запропонована імунологічна класифікація гострих лімфобластних лейкозів на основі імунофенотипування.

Позитивну реакцію на мієлопероксидазу в мієлобластах та позитивну реакцію на глікоген видно на фото 8-9, в периферичній крові спостерігається бластемія (фото 7).

Маркером всіх гострих лімфобластних лейкозів В-клітинного походження є експресія В-клітинних антигенів – СД19, СД79а, СД22, HLA-DR.

Так, фенотип про-В-ГЛЛ зустрічається частіше у дорослих, ніж у дітей (18% і 3-6% відповідно), прогностично несприятливий. Фенотип О-ГЛЛ частіше зустрічається у дітей (до 60%), прогностично сприятливий.

Фенотип пре-В-ГЛЛ складає 20-25% ГЛЛ дорослих і дітей. Перебіг нагадує перебіг О-ГЛЛ. Т-клітинні варіанти ГЛЛ (до 25% всіх випадків ГЛЛ у дорослих і 11-17% – у дітей) характеризуються важким перебігом захворювання та меншою тривалістю життя.

Прояви ГЛ. Клінічна симптоматика ГЛ залежить від пригнічення нормального кровотворення та позакістково-мозковими проявами. Абсолютно патогномонічних симптомів початкового періоду ГЛ немає.

Варіанти початку ГЛ. Можна виділити наступні варіанти ГЛ:

– *гострий початок* захворювання – спостерігається у ½ хворих. Характеризується високою температурою тіла, слабкістю, інтоксикацією, болями в суглобах, болі в горлі при ковтанні, болі в животі. Такий початок захворювання може діагностуватися як грип, ангіна, ревматизм, ГРВЗ, при болях в животі можуть підозрювати гострий апендицит, в зв'язку з високою температурою тіла хворі попадають в інфекційну лікарню. При гострому початку захворювання діагноз ГЛ, звичайно, виставляється через 2-3 тижні після появи перших симптомів;

– *початок захворювання з вираженим геморагічним синдромом* – спостерігається у 10% хворих і характеризується профузними кровотечами різної локалізації (носовими, шлунково-кишковими, церебральними та ін.);

– *повільний початок* – спостерігається у 35% випадків. Характеризується розвитком неспецифічних симптомів: наростає слабкість, прогресує зниження працездатності, болі в кістках, м'язах, суглобах, незначне збільшення лімфатичних вузлів, помірні геморагічні прояви на шкірі (“синяки”). При повільному початку захворювання діагноз ГЛ виставляється звичайно через 4-6 тижнів. Вирішальну роль при цьому відіграє дослідження периферичної крові та стерального пунктату;

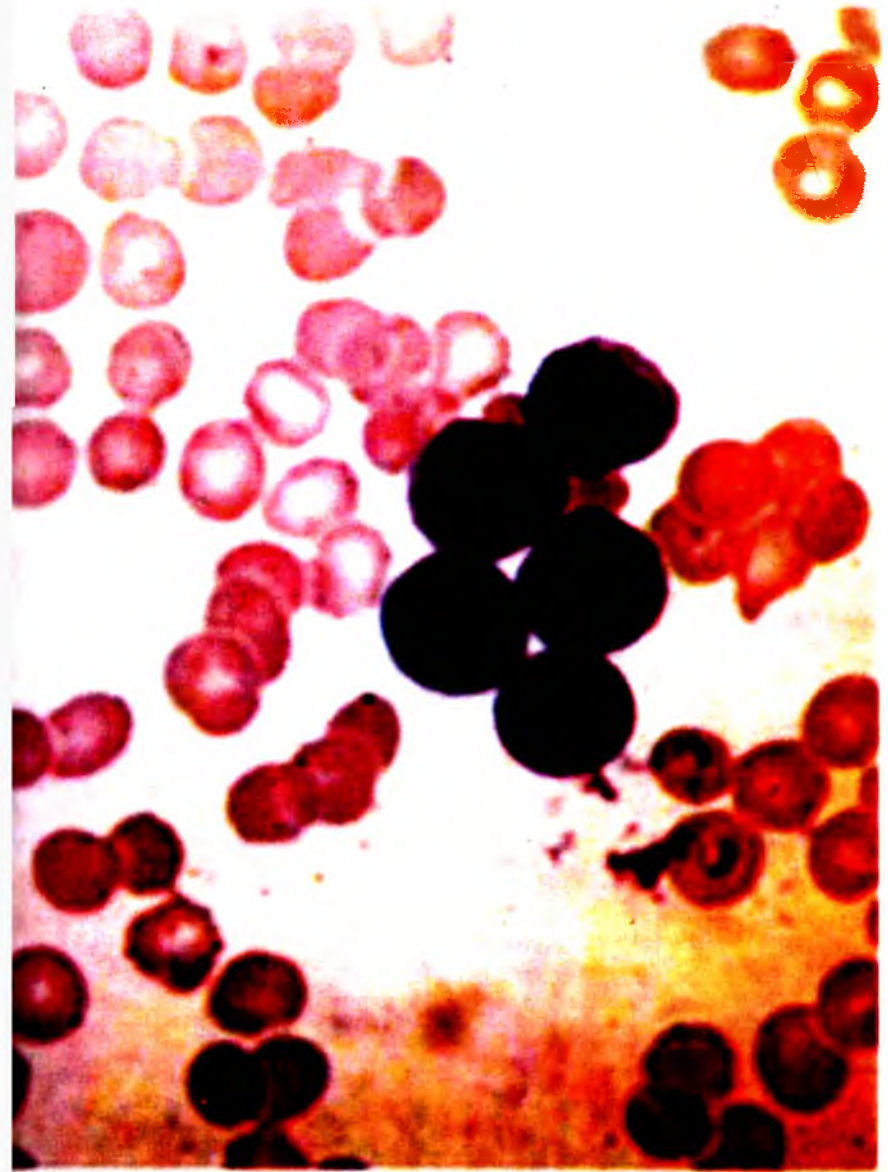


ФОТО 7. Гострий лейкоз. Периферична кров. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

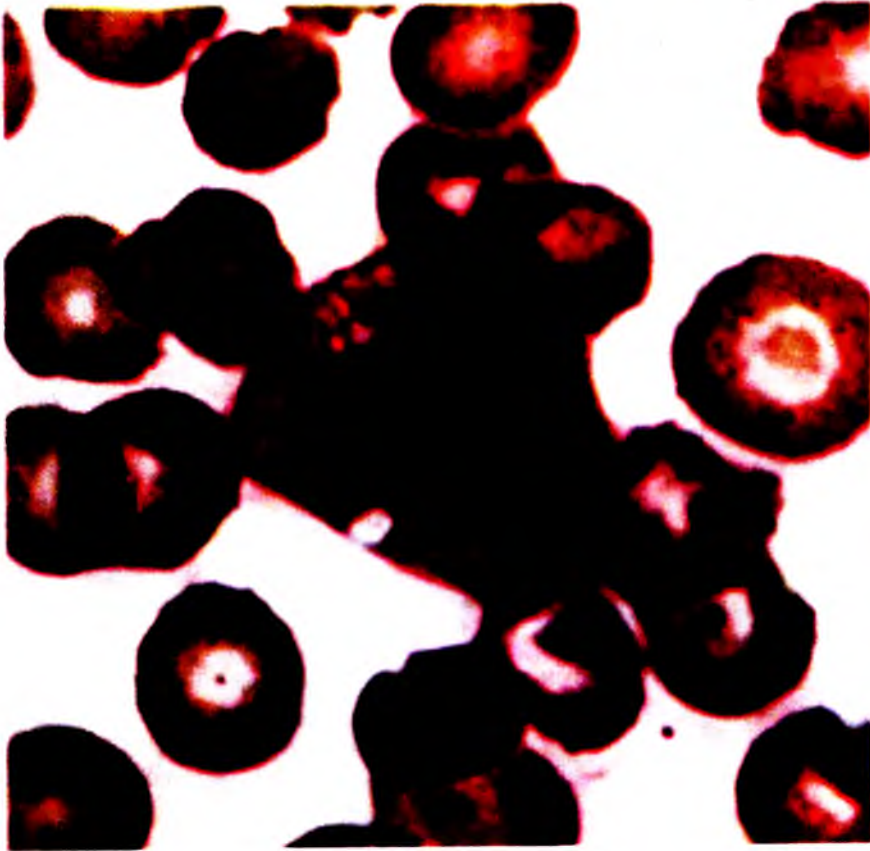


ФОТО 9. Позитивна реакція на
мієлопероксидазу в клітині
мієлоїдного ряду

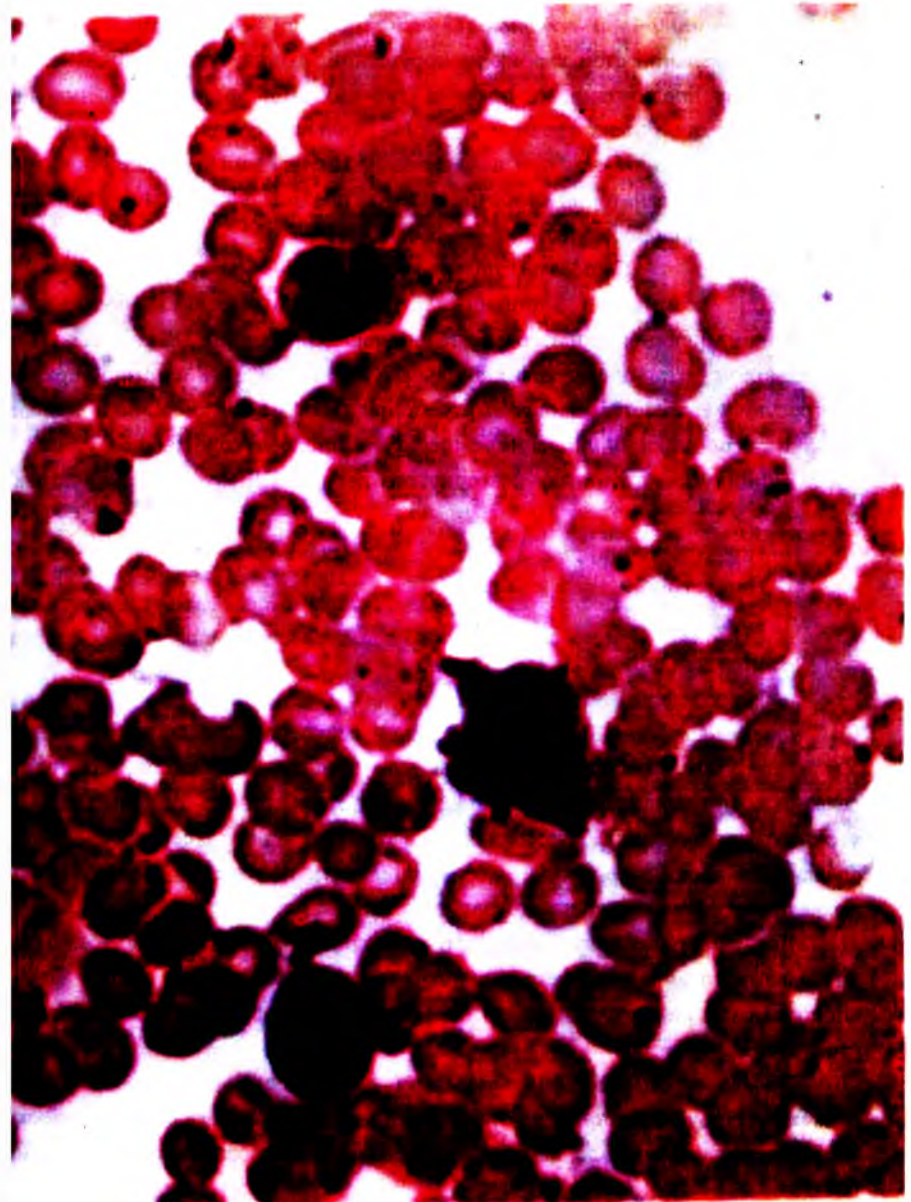


ФОТО 8. Позитивна PAS-реакція в лімфобластах

– *безсимптомний початок* (скритий перебіг) – спостерігається у 5% пацієнтів. Загальний стан хворих не порушений, самопочуття задовільне. При об'єктивному дослідженні, як правило, значних змін не знаходять. Інколи у деяких випадках можна виявити незначне збільшення печінки та селезінки. Захворювання виявляється при випадковому дослідженні периферичної крові (при заповненні санаторно-курортної карти, проходженні медичного огляду, при оформленні на роботу і т.д.).

Стадія розгорнутих клінічних проявів

Стадія розгорнутої клінічної картини гострого лейкоза розвивається внаслідок інтенсивної проліферації, накопичення злоякісних лейкозних клітин і виражених позакістковомозкових проявів. Хворі скаржаться на різко виражену прогресуючу слабкість, швидку втому, болі в кістках і суглобах, болі в ділянці печінки та селезінки, підвищення температури тіла, болі голови.

Клінічну симптоматику розгорнутого періода ГЛ можна згрупувати в 5 основних синдромів:

- гіперпластичний;
- геморагічний;
- анемічний;
- інтоксикаційний;
- імунодефіцитний.

Гіперпластичний синдром зумовлений лейкозною інфільтрацією тканин. Характеризується неволючим збільшенням лімфатичних вузлів, печінки та селезінки, мигдаликів (вони значно збільшуються, стають рихлими, можуть утруднювати дихання). Збільшення лімфатичних вузлів в середостінні може здавлювати верхню порожнисту вену, викликати порушення відтоку крові в праве передсердя і як результат – задишка, ціаноз, набряк шиї.

Для гіперпластичного синдрому характерним є гіперплазія ясен і розвиток важкого виразково-некротичного стоматиту, виразки та некроз можуть спостерігатися на мигдалинах, слизовій оболонці ротової порожнини, глотці та стравоході.

Проявляється різка болючість при постукуванні грудини за рахунок лейкомічних субперіостальних інфільтратів. На шкірі pojawiaються лейкозні інфільтрати у вигляді лейкомідів – червонувато-синьоватих папулоподібних бляшок.

Важким проявом гіперпластичного синдрому є болюча інфільтрація яєчок і поразення нервової системи – нейролейкемія.

Геморагічний синдром – спостерігається у 50-60% хворих ГЛ. Зумовлюється тромбоцитопенією, підвищенням проникливості та зниженням коагуляційної активності крові в зв'язку з дефіцитом факторів зсідання V, VII, протромбіна, фібриногена, підвищенням фібринолітичної активності.

Геморагічний синдром проявляється масивними внутрішньошкірними крововиливами, носовими, шлунковими, кишковими, нирковими, легневими, матковими, церебральними кровотечами. Кровотечі можуть бути масивними і бути причиною смерті у 15-20% хворих.

Анемічний синдром – розвивається у всіх хворих ГЛ, зумовлений різким скороченням червоного кровотворного ростка в кістковому мозку (в зв'язку з прогресуючою інфільтрацією злоякісною лейкозною тканиною кісткового мозку), інтоксикацією і кровотечами. Вираженість анемії чітко корелює зі ступенем проліферації лейкозних клітин в кістковому мозку і, таким чином, анемію можна вважати своєрідним барометром лейкоза.

Інтоксикаційний синдром супроводжує стадію розгорнутих клініко-гематологічних проявів ГЛ, характеризується вираженою загальною слабкістю, високою температурою тіла, пітливістю (особливо вночі, коли потіння може бути проливним), болями голови, відсутністю апетита, падінням маси тіла, атрофією мускулатури, осалгіями, нудотою, блювотою.

Імунодефіцитний синдром. При ГЛ розвивається імунодефіцитний стан, який характеризується порушенням клітинного і гуморального імунітета, фагоцитарної функції лейкоцитів, зниженням активності комплемента. Це сприяє розвитку різних інфекційно-запальних процесів, які характеризуються важким перебігом, може розвинути септичний стан. Інфекційно-запальні захворювання, зокрема, важкі пневмонії, можуть викликати смерть хворого.

В термінальній стадії ГЛ проліферація лейкозних клітин відбувається поза кістковим мозком, спостерігається метастазування лейкозних клітин, розвиваються позакістковомозкові прояви захворювання з ураженням мозкових оболонок, шкіри, яєчок.

В лікуванні ГЛ важливе значення має ТСК, особливо, ГЛЛ у дітей.

РОЗДІЛ 6. ХРОНІЧНІ ЛЕЙКОЗИ

Класифікація хронічних лейкозів:

1. Хронічні мієлопроліферативні

Мієлопроліферативні захворювання (термін запропонований в 1951 р.) характеризуються збільшенням продукції клітин мієлоїдного ряду, зумовлене появою патологічного клона в зв'язку з порушенням на рівні стовбурової кровотворної клітини.

2. Хронічні лімфопроліферативні.

В групу хронічних лімфопроліферативних захворювань входять: пухлини низької або середньої ступені злоякісності. Це пухлини В- і Т-клітинного походження.

6.1. Хронічний мієлолейкоз

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – це злоякісна пухлина кровотворної тканини, що виникає з клітин-попередниць мієлопоеза, морфологічним субстратом якої є зрілі гранулоцити та клітини, що диференціюються. Захворюваність в країнах Європи складає 3-6,5 на 100000 населення. ХМЛ складає 7-15% всіх лейкозів. Чоловіки хворіють частіше жінок. Захворювання розвивається, як правило, в віці 30-50 років. В дитячому та юнацькому віці ХМЛ зустрічається рідко. Серед всіх хворих на ХМЛ особи в віці від 5 до 20 років складають лише 10%. Частота ХМЛ серед дітей складає 1 випадок на 1 млн. дитячого населення.

При ХМЛ розвивається клональна мієлопроліферація, спостерігається надмірне утворення гранулоцитів не тільки в кістковому мозку, але і екстрамедулярно (в печінці, селезінці та ін.). Клон клітин, який формується при ХМЛ, на певному етапі захворювання стає нестабільним – розвивається термінальна стадія (бластний криз) [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21, 26, 27, 28, 30, 39, 40, 41, 42, 44].

Причини і розвиток. Доказана роль іонізуючої радіації в розвитку ХМЛ наступними спостереженнями:

- серед постраждалих від атомного бомбардування японських міст Нагасакі та Хіросіми ХМЛ розвинувся через 11 років в 30% випадків;
- серед осіб, які отримували променеву терапію з приводу анкілозуючого спонділоартрита, ХМЛ розвинувся через 4 роки в 20% випадків;
- серед жінок, які отримували променеву терапію з приводу раку шийки матки, ХМЛ діагностований через 9 років в 30% випадків.

Маркерами генетичної схильності до ХМЛ є наявність HLA-антигенів CW3 і CW4.

ХМЛ розвивається в результаті злоякісної трансформації стовбурової кровотворної клітини. Таке походження ХМЛ доказывается наступним:

- в патологічний процес втягується не тільки гранулопоез, але і еритропоез і тромбоцитопоез;
- наявність філадельфійської хромосоми (22 q-) в еритроблестах, нейтрофілах, еозинофілах, базофілах, макрофагах, мегакаріюцитах;
- наявність одного і того ж ізофермента глікозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах, нейтрофілах, еозинофілах, базофілах, моноцитах, тромбоцитах у жінок з ХМЛ.

Найхарактернішою цитогенетичною особливістю ХМЛ є наявність *філадельфійської* хромосоми. Вона виявляється у 90-97% хворих. Філадельфійська хромосома була знайдена в 1960 р. у хворих ХМЛ в м.Філадельфія. Так була названа 22 хромосома, в якій відбулася делеція (зменшення) довгого плеча. Було встановлено, що філадельфійська хромосома є результатом реципрокної (взаємної) транслокації генетичного матеріала між 9 і 22 хромосомами. В 9 хромосомі є протоонкоген *abl*, а 22 хромосома має протоонкоген *C-sis*.

В результаті транслокації *t(9,22)* утворюється химерний ген *bcr-all*.

Отже, філадельфійська хромосома – це хромосома 22 з транслокацією (*t*) в ній фрагмента хромосоми 9, в якому знаходиться онкоген *C-all*, який зливається з онкогенами *BCR*, в результаті утворюється комплексний ген *bcr-abl*.

Прояви Фази клінічного перебігу ХМЛ:

- початкова фаза;
- хронічна стабільна фаза;
- фаза акселерації (прогресуюча);
- фаза бластного криза.

В розвитку захворювання виділяють хронічну, доброякісну моноклонову фазу і термінальну злоякісну, поліклонову. Перехід хронічної фази в агресивнішу називається фазою акселерації.

Початкова фаза. Початкова фаза захворювання розпізнається не завжди своєчасно. Це пояснюється відсутністю патогномонічних симптомів в цьому періоді ХМЛ. Крім того, багато хворих в початковій фазі активних скарг не подає.

Хворі можуть скаржитися на часті “простудні” захворювання, невмотивовану слабкість і зниження працездатності. Хворих можуть турбувати неінтенсивні болі в ділянці лівого підребір'я, особливо при швидкій ходьбі та

фізичному навантаженні, незначна пітливість (переважно вночі), рідко спостерігається зниження апетита.

При об'єктивному дослідженні хворого його загальний стан оцінюється як задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки звичайного забарвлення. Селезінка може бути збільшена або виявляється збільшеною тільки при ультразвуковому дослідженні. Розміри печінки можуть бути незначно збільшеними.

Основними методами діагностики ХМЛ в початковій стадії є аналіз периферичної крові та пунктату груднини.

Загальний аналіз крові характеризується такими особливостями:

- загальна кількість лейкоцитів підвищується до $15-20 \times 10^9/\text{л}$;
- зсув лейкоцитарної формули вліво, поява молодих форм гранулоцитів: промієлоцитів, мієлоцитів;
- збільшення вмісту базофілів до 3-4%;
- одночасне збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація);
- кількість еритроцитів і гемоглобін може бути нормальним або незначно зниженим (фото 10).

Іноді захворювання в цій фазі виявляється випадково під час дослідження аналізу крові при профілактичному огляді, заповненні санаторно-курортної карти.

Хронічна стабільна фаза.

Хворі скаржаться на загальну слабкість, недомагання, зниження працездатності, пітливість, особливо вночі, болі в кістках, зниження апетиту, болі в лівому підреб'ї, особливо при ходьбі, фізичному навантаженні. У багатьох хворих спостерігається зниження маси тіла. Такі скарги мають перманентний, стабільний характер, і можуть турбувати хворих на протязі місяців і навіть роки.

Найхарактернішою ознакою є *спленомегалія*, яка спостерігається у 90-95% хворих ХМЛ. Часто селезінка займає $1/3$ і навіть $1/2$ лівої половини живота, в важких випадках вона займає всю половину живота.

Збільшення печінки спостерігається у 50-60% хворих, печінка збільшена на 4-5 см, іноді більше. Збільшення печінки зумовлено лейкомічною інфільтрацією.

Прогресуюча фаза (акселерації):

- персистуюча або прогресуюча спленомегалія;
- резистентне до терапії збільшення кількості лейкоцитів;

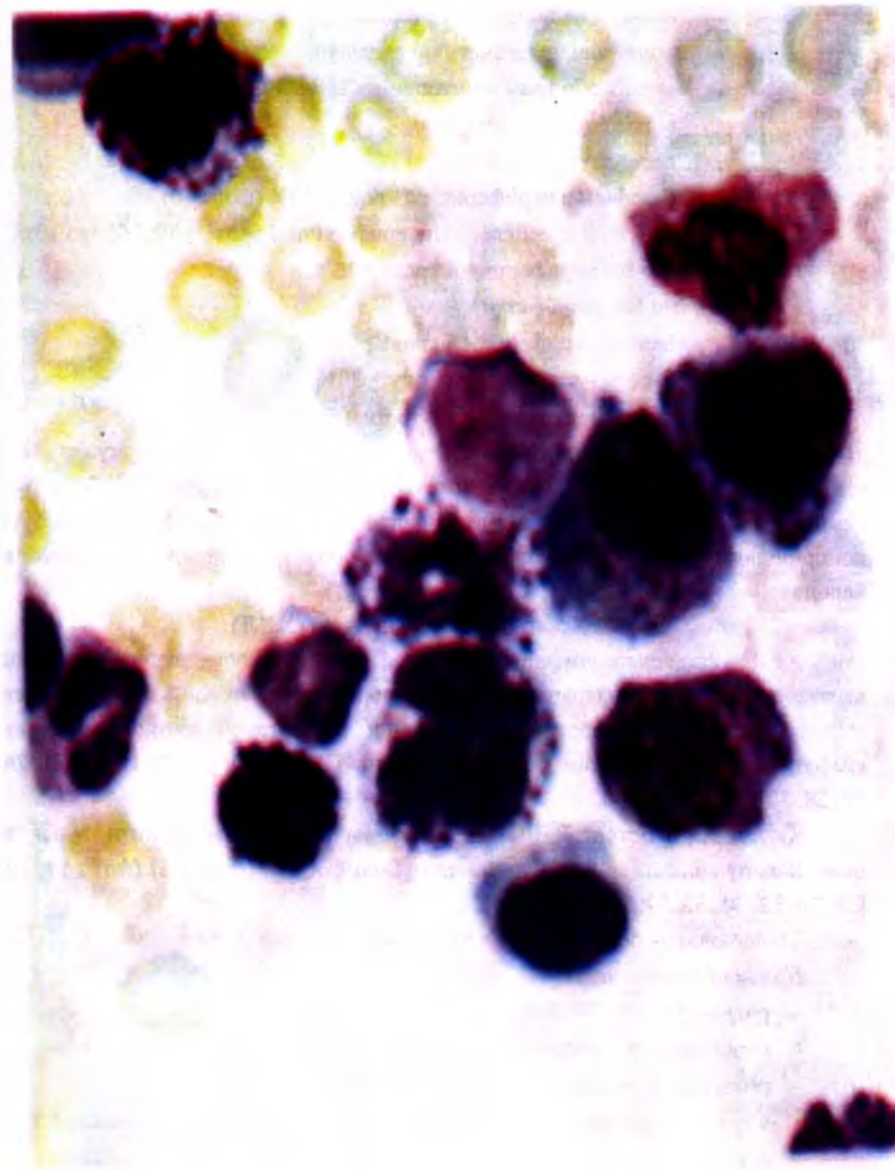


ФОТО 10. Хронічний мієлолейкоз. Периферична кров. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

- посилення кісткового фіброзу;
- додаткові цитогенетичні аномалії;
- анемія або тромбоцитопенія $<100 \times 10^9/\text{л}$;
- виражений тромбоцитоз;
- персистуюча лихоманка;
- базофіли в периферичній крові $\geq 20\%$ (фото 10);
- бласти + промієлоцити периферичної крові $\geq 30\%$ (фото 10);
- бласти периферичної крові $\geq 15\%$.

Бластна фаза (бластний криз)

- бласти периферичної крові $\geq 20\%$;
- бласти в кістковому мозку $\geq 30\%$;
- екстремедулярні інфільтрати з бластних клітин.

Трансплантація аллогенного кісткового мозку на сучасному етапі є єдиним методом, здатним вилікувати хворого ХМЛ. Пацієнту підбирається сумісний по системі HLA (антигени лейкоцитів людини) донор. Це може бути донор-родич (брат або сестра). Частіше проводять трансплантації від донора-неродича.

6.2. Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)

ХЛЛ – клональне лімфопроліферативне неопластичне захворювання, що характеризується проліферацією і збільшенням в периферичній крові кількості зрілих лімфоцитів на фоні лімфоцитарної інфільтрації кісткового мозку, лімфатичних вузлів, селезінки та інших органів [1, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 18, 21, 26, 27, 28, 30].

Клітинний субстрат ХЛЛ – це морфологічно зрілі лімфоцити, в основному В-популяція (біля 95%) та рідше – Т-лімфоцити (біля 5%) (фото 11, 12) [23, 26–28, 30, 32, 33, 36, 37–42, 44].

Захворювання реєструються з частотою 2,7:100000 населення.

Причини та розвиток:

- ретровіруси;
- низькочастотні електромагнітні хвилі;
- генетичні фактори;
- в країнах Європи і США ХЛЛ зустрічається частіше, ніж в країнах Азії;
- є сім'ї, в яких багато членів сім'ї хворіють ХЛЛ, і схильність до розвитку ХЛЛ прослідковується в багатьох поколіннях;
- ХЛЛ часто зустрічається у шоферів-професіоналів, що вказує на можливу етіологічну роль нафти;

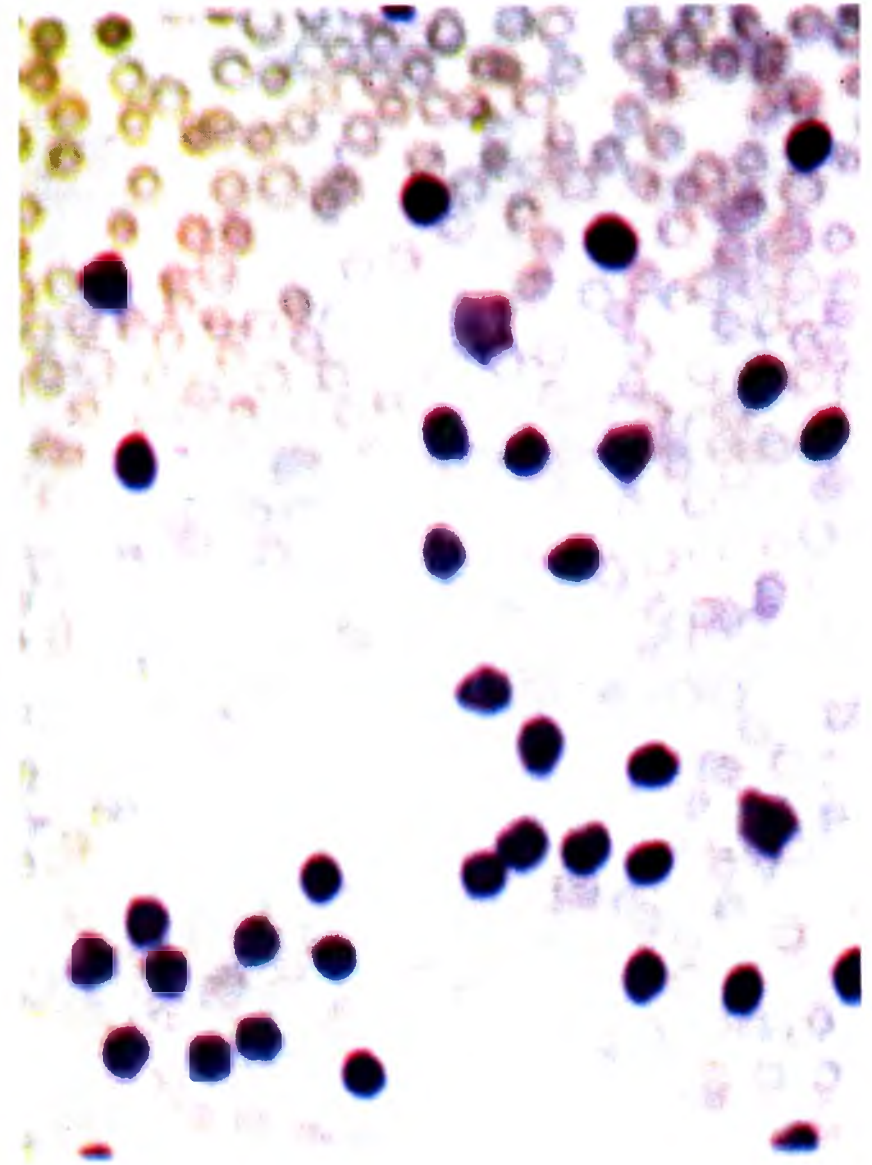
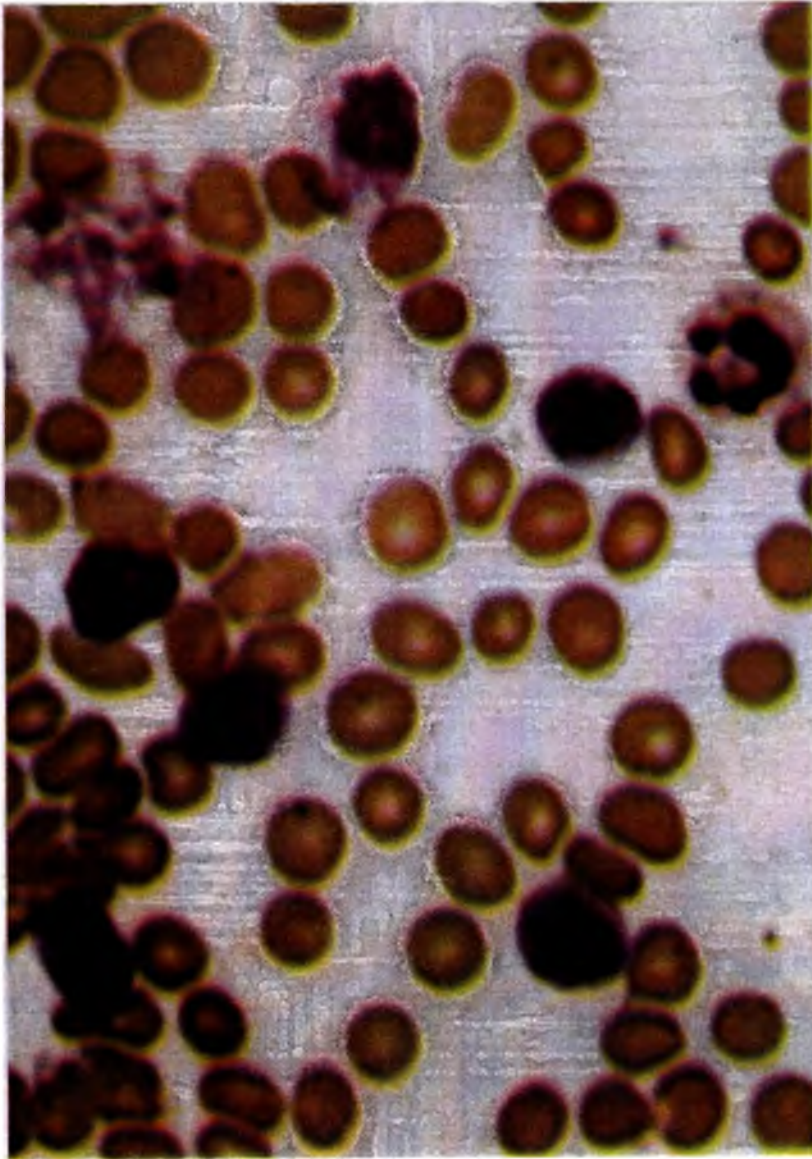


ФОТО 11. Хронічний лімфолейкоз. Периферична кров. Лімфоцити, тіні Гумпрехта. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)



**ФОТО 12. Хронічний лімфолейкоз. Периферична кров.
Лімфоцити, тіні Гумпрехта. Фарбування
по Паппенгейму (x 1000)**

- ХЛЛ зустрічається переважно у людей похилого та середнього віку;
- спостерігається в 2 рази частіше у чоловіків, ніж у жінок.

Значення генетичних аномалій.

Приблизно у 50% ХЛЛ знаходять хромосомні аномалії, найчастіше в ділянці 12, 13, 14 хромосом.

Найчастішою патологією 12-ої хромосоми є трисомія 12, яка спостерігається виключно при В-клітинному ХЛЛ. Патологія 13 хромосоми полягає в делеції довгого плеча в регіоні 13q 14. В цій зоні розташовується протоонкоген RBI. Цей ген кодує синтез білка, відповідального за фазу G₁, клітинного циклу.

Часто знаходять патологію в ділянці 14-хромосоми. Хворі з такою патологією мають поганий прогноз. Хвороба протікає з великою кількістю лейкоцитів, погано відповідає на лікування.

При Т-клітинному варіанті ХЛЛ спостерігається інверсія хромосоми 14.

Приблизно у 5% хворих ХЛЛ виявляється патологія в ділянці BCL-2 протоонкогена, локалізованого на довгому плечі 18-й хромосоми, при цьому порушується синтез легких ланцюгів імуноглобулінів. Високий рівень експресії цього протоонкогена може підвищувати резистентність до лікування ХЛЛ та протидіє апоптозу лейкозних клітин. 14% хворих з В-клітинним варіантом ХЛЛ мають мутації в ділянці р-гена, що знаходиться в ділянці 17-й хромосоми. В цьому випадку ХЛЛ протікає важче, термін життя таких хворих короткий порівняно з тими хворими, які не мають патології в ділянці цього гена.

У 40% хворих ХЛЛ спостерігається висока експресія гена мультикарської резистентності (MDR-1).

При В-клітинному ХЛЛ патологічний клон виникає з клітин-попередниць, що диференціюються тільки по В-лімфоцитарному шляху.

При Т-клітинному варіанті ХЛЛ на поверхні лейкозних клітин імуноглобуліни відсутні.

Утворений патологічний клон клітин при ХЛЛ розвивається за законами пухлинної прогресії, але повільніше і не так агресивно, як при гострому лейкозі. Клітинний субстрат при ХЛЛ представлений переважно морфологічно зрілими лімфоцитами. Лімфоцити спочатку скупчуються в лімфатичних вузлах, потім – в інших лімфоїдних тканинах, збільшується печінка і селезінка, розвивається прогресуюча лімфоцитарна інфільтрація кісткового мозку. Поступово хвороба прогресує, виявляються значні порушення гемопоєза: анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, значно порушується функція імунної системи, зокрема, продукція імуноглобулінів. Лімфоцити при ХЛЛ стають функціонально неповноцінними, розвиваються аутоімунні конфлікти (імуногемолітична

анемія, тромбоцитопенія, васкуліт). В-лімфоцити не диференціюються до плазматичних клітин, що виробляють імуноглобуліни, антитіла. Тому хворі ХЛЛ часто хворіють інфекційно-запальними захворюваннями. Мала кількість і функціональна неповноцінність Т-лімфоцитів сприяє поширенню у хворих ХЛЛ вірусних захворювань.

Функціонально неповноцінні лімфоцити мають тривалий життєвий цикл, що сприяє лімфоїдній інфільтрації органів і тканин.

Прояви В-клітинного ХЛЛ

Початковий період

В початковому періоді хворі звичайно не подають значних скарг. Загальний стан задовільний. Однак деякі хворі можуть скаржитися на незначну слабкість, пітливість, часті “простудні” захворювання. Як правило, захворювання виявляється випадково (при профілактичних оглядах і т.д.).

Основні прояви ХЛЛ в початковій стадії:

– незначне збільшення лімфатичних вузлів, як правило, в такій послідовності. Спочатку збільшуються шийні, потім аксілярні, а потім в розгорнутій фазі захворювання – інші групи лімфатичних вузлів. Розміри збільшених лімфатичних вузлів можуть бути різними – від незначних розмірів до значного збільшення;

– другою характерною ознакою в початковому періоді є лейкоцитоз – 10-30 x 10⁹/л і збільшення кількості лімфоцитів до 60-80%.

При доброякісному перебігу захворювання початковий період може продовжуватися декілька років. Лейкоцитоз збільшується повільно, на протязі 2-3 років.

При прогресуючому перебігу ХЛЛ початковий етап захворювання продовжується недовго, кількість лейкоцитів і лімфоцитів неухильно збільшується, погіршується загальний стан, спостерігається значне збільшення лімфатичних вузлів.

Першими звичайно збільшуються шийні надключичні лімфовузли, потім підкрильцеві, консистенція їх тістовата. Значно збільшуються розміри селезінки.

Період виражених клінічних проявів.

Хворі скаржаться на виражену загальну слабкість, зниження працездатності, значну пітливість, особливо вночі, похудіння, підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів.

В цьому періоді збільшені всі групи периферичних лімфовузлів: підщелепні, задні та передні шийні, надключичні, підкрильцеві, пахові та ін. Розміри

лімфовузлів – від величини 2 x 1 см – 5 x 10 см. Консистенція лімфовузлів еластично-тістовата, вони не спаяні між собою та з шкірою. При значному збільшенні лімфовузлів однієї групи вони можуть прощупуватися у вигляді конгломерата. З допомогою спеціальних методів дослідження (УЗД, комп’ютерна томографія, рентгенографія) можна виявити збільшення медіастінальних та абдомінальних лімфовузлів.

Специфічні зміни шкіри у вигляді характерних лімфоїдних інфільтратів зустрічається при Т-клітинному варіанті ХЛЛ.

Термінальна стадія

В термінальній стадії характерними є:

- лімфоцитоз;
- тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менша за 100,0 x 10⁹/л);
- анемія;
- лімфаденопатія;
- спленомегалія;
- гепатомегалія.

У 75-80% хворих захворювання ускладнюється частими інфекційними захворюваннями, у 10-25% – аутоімунною гемолітичною анемією.

В термінальній стадії В-ХЛЛ може трансформуватися в злоякісніші лімфопроліферативні захворювання, зокрема, В лімфому, в лейкоз.

6.3. Мієломна хвороба (МХ)

Мієломна хвороба (множинна мієлома, генералізована плазмоцитома, хвороба Рустицького-Калера) – парапротейінемічний гемобластоз, що характеризується злоякісною пухлинною проліферацією плазматичних клітин одного клона з гіперпродукцією моноклонального імуноглобуліна або вільних моноклональних легких ланцюгів імуноглобулінів [9, 28, 32, 37–42, 44].

Вперше зробив повідомлення про це захворювання Далрімп (1846) і Бенс-Джонс (1848). Детально описали суть захворювання Рустицький (1873) і Калер (1887).

Частота захворювання – 2-4 випадки на 100000 населення, однаково часто хворіють чоловіки і жінки. Більшість хворих має вік за 40 років [8, 12, 30, 11].

Причини

Специфічні етіологічні фактори МХ невідомі.

Доказано значення таких факторів в розвитку МХ:

– іонізуюча радіація, що підтверджується фактом підвищення через 20 років частоти захворювання серед японців, які зазнали атомного бомбардування.

- генетична схильність до розвитку МХ;
- цитогенетичні порушення. У деяких хворих МХ спостерігається гіперекспресія С-тус і Н-газ онкогенів. Описана мутація супресорних генів р53 і Rb-1;
- антигенна стимуляція В-лімфоцитів і їх трансформація в плазматичні клітини з наступною продукцією парапротеїнів;
- тривалі контакти з нафтопродуктами, бензолом, азбестом;
- недостатня активність Т-лімфоцитів-супресорів, що сприяє необмеженій проліферації В-клітин.

Розвиток

При МХ спостерігається пухлинна трансформація на рівні В-лімфоцитів – клітин пам'яті або плазмобластів, які зберігають здатність дозрівати і диференціюватися в плазматичні клітини. Формується клон плазматичних клітин, що продукують однакові по імунологічних ознаках імуноглобуліни (парапротеїни) – Ig G, Ig A, Ig D, Ig M, Ig E. При деяких формах МХ пухлинні клітини можуть синтезувати тільки вільні легкі або важкі ланцюги.

Отже, при МХ спостерігається моноклональна імуноглобулінопатія (парапротеїнемія) – накопичення в сироватці крові або сечі однорідних по фізико-хімічних і біологічних характеристиках імуноглобулінів або їх фрагментів.

Патологічний моноклональний імуноглобулін (парапротеїн) добре виявляється на електрофореграмі у вигляді симетричного піку в зоні α_2 , β або γ -глобулінів. Цей пік називається М-компонент (М-моноклональний). Його висота залежить від кількості пухлинних мієломних клітин, що синтезують парапротеїни.

Розрізняють наступні види М-протеїна в залежності від його складу:

- повна молекула антитіла – імуноглобуліна класу Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E, що мають в своєму складі легкі κ - або λ -ланцюги імуноглобулінів;
- змінене антитіло – імуноглобулін;
- ізольовані легкі κ або λ -ланцюги імуноглобуліна;
- ізольовані важкі ланцюги імуноглобулінів.

Виділяють дві патогенетичні стадії захворювання:

– *хронічна (розгорнута)*. Патоморфологічний субстрат пухлини – це однорідні пухлинні мієломні клітини з помірною або навіть низькою пролі-

феративною активністю. Мієлодепресія і симптоми інтоксикації виражені помірно, пухлина не виходить за межі кісткового мозку.

– *термінальна (гостра)*. Захворювання прогресує, відбуваються онкогенні мутації в пухлинному клоні, формуються субклони злоякісних клітин з високою здатністю до проліферації, порушується апоптоз пухлинних клітин. В цій стадії пухлина виходить за межі кісткового мозку, метастазує у внутрішні органи. Розвивається важка мієлодепресія, інтоксикація. В термінальній стадії може змінюватися морфологічний субстрат пухлини, яка може трансформуватися в лімфосаркому.

Прояви

В перебігу МХ розрізняють:

– *безсимптомний період*, який може мати різну тривалість – від 5 до 15 років, рідко – довше. В цьому періоді хворі почувають себе задовільно, працездатність збережена, клітинні прояви поражения внутрішніх органів відсутні. Майже завжди виявляється під час випадкового обстеження (висока ШОЕ, М-компонент в сироватці крові при електрофорезі білків та протеїнурия).

Розгорнута клінічна стадія

Патологічна проліферація плазматичних клітин в кістковому мозку (фото 13) зумовлюють наступні прояви при МХ:

- деструкцію кісток і поражение кісткового мозку, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія);
- імунний дефіцит та підвищену схильність до інфекційно-запальних захворювань внаслідок пригнічення імунної системи продуктами життєдіяльності мієломних клітин;
- розвиток маніфестних клінічних проявів, пов'язаних з секрецією парапротеїнів – синдром підвищеної в'язкості крові, кріоглобулінемія, амілоїдоз, мієломна нефропатія;

– пухлина (плазмцитома) локалізується в кістках таза, хребта, ребрах і викликає розвиток остеоліза і остеопороза. Частими є переломи ребер і стегна.

Термінальна (гостра) стадія

Термінальна стадія характеризується:

- рефрактерністю до терапії, яка раніше була ефективною (вторинна резистентність);
- прогресує мієлодепресія;
- пухлина проростає в м'які тканини;
- позакістковомозкові метастази;
- може розвинути плазмоклітинна лейкемія.

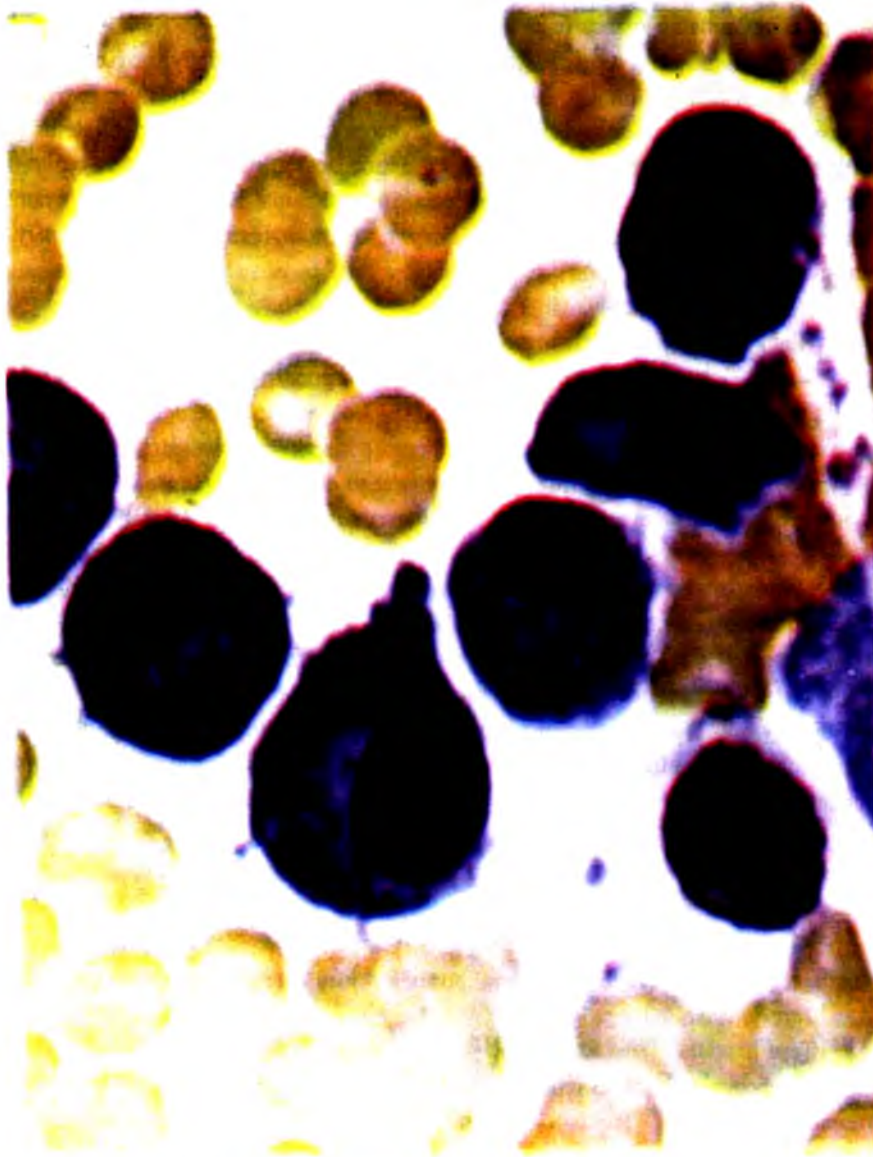


ФОТО 13. Мієломна хвороба. Кістковий мозок.
Скупчення плазматичних клітин. Фарбування по Паппенгейму (x 1000)

РОЗДІЛ 7. ЗЛОЯКІСНІ ЛІМФОМИ

Це група захворювань, в яку входять новоутворення лімфатичної тканини, характеризуються локальним злоякісним пухлинним ростом.

Пухлинні розростання найчастіше виникають в лімфатичних вузлах, можлива їх первинна локалізація в селезінці, мигдаликах, травному каналі. На відміну від лейкозів при злоякісних лімфомах в початковій стадії не спостерігається специфічних змін кісткового мозку. У випадку прогресування патологічного процесу у хворих може виникнути вогнищеве або дифузне поразення кровотворних органів – лейкемізація лімфоми [1, 8, 9, 11, 15, 18, 21].

До злоякісних лімфом відносять лімфогранульоматоз (хвороба Ходжкіна) і неходжкінські лімфоми [26, 27, 28, 30, 37–42, 44].

7.1. Лімфогранульоматоз (ЛГМ)

ЛГМ (хвороба Ходжкіна) – первинне пухлинне захворювання лімфатичної системи, характеризується гранульоматозними розростаннями з наявністю клітин Рід-Штернберга (Березовського-Штернберга).

Деякі вчені доказують моноцитарномакрофагальну природу основної пухлинної клітини при ЛГМ – клітини Березовського-Штернберга.

Захворювання виникає уніцентрично і поширюється метастатичним шляхом. Вперше описано Томасом Ходжкіним в 1832 р. ЛГМ зустрічається з частотою 3-4 нових випадків на 100000 населення. Представники чорної раси хворіють рідше, ніж білі. Чоловіки складають 60-70% серед всіх захворілих. Захворювання найчастіше зустрічається в віці 25-30 років і старше 45 років.

Причини

Етіологія захворювання невідома. На увагу заслуговують:

- вірусна теорія походження ЛГМ. Приблизно в 25% випадках в ядрах клітин Березовського-Штернберга виявляють вірус Епштейн-Барра, однак, вірусна теорія не є беззаперечно доказаною;

- іонізуюча радіація;

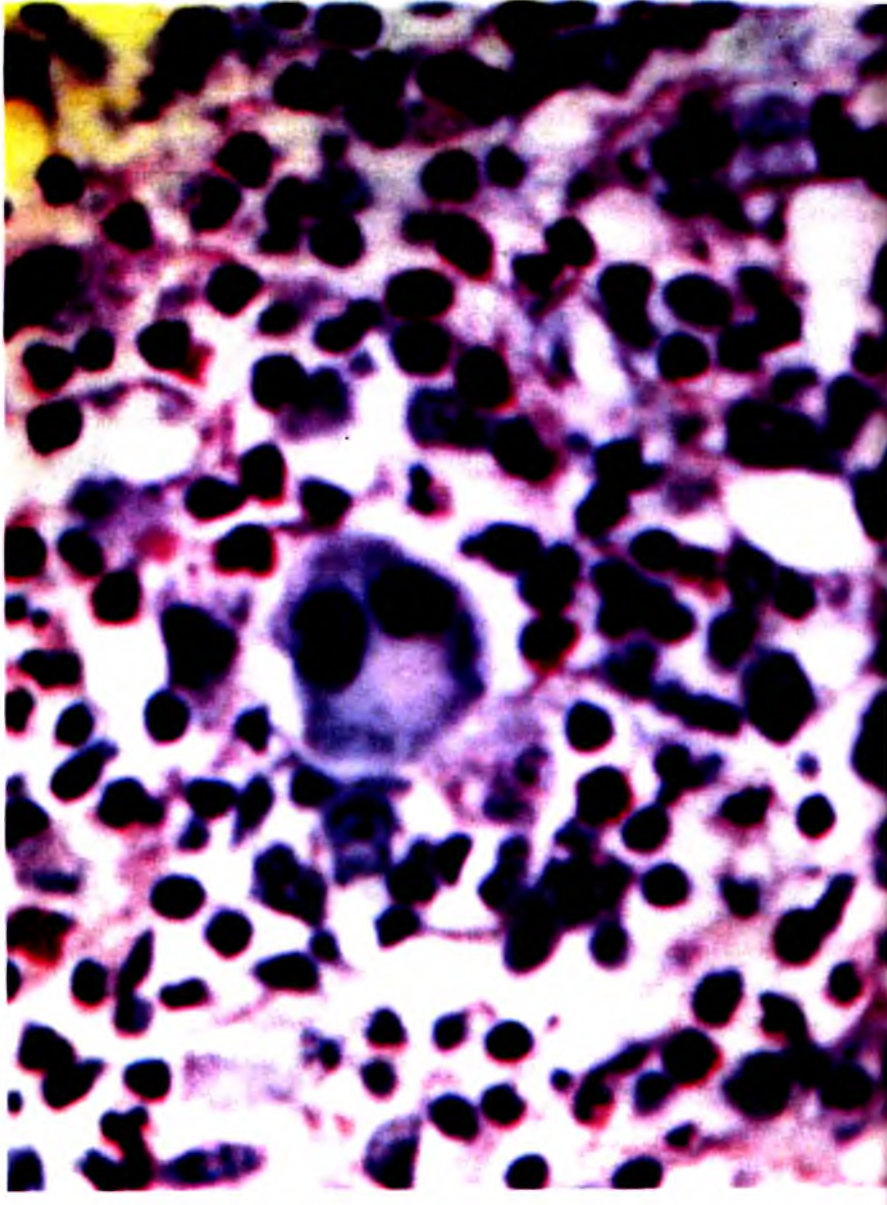
- імуносупресія;

- генетичні фактори (наявність HLA C W7, DR5, DR6);

- ЛГМ – це аутоімунний процес, викликаний взаємодією пухлинних і нормальних лімфоїдних клітин.

Патоморфологія

При ЛГМ утворюється гранульома з розростанням фіброзних структур в лімфатичних вузлах та органах. Гранульома складається з лімфоцитів, ретикулярних клітин, нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, клітин Ходжкіна, Березовського-Штернберга і фіброзної тканини (фото 14).



**ФОТО 14. Лімфогранулематоз.
Клітини Березовського-Штернберга (x 1000)**

Характерною особливістю гранулом при ЛГМ є наявність специфічних клітин, описаних Карлом Штернбергом і Дороті Рід, які отримали назву клітин Рід-Штернберга, в вітчизняній літературі – клітини Березовського-Штернберга. Це великі клітини діаметром 25-80 мкм, з базофільною цитоплазмою, містять 2 або більше округлих ядер. Структура хроматина ніжна. В ядрах знаходяться голубі нуклеоли великих розмірів.

Клітини Ходжкіна – це великі одноядерні клітини з базофільною цитоплазмою порівняно з багатоядерними клітинами Березовського-Штернберга.

Виділяють 4 гістологічні варіанти ЛГМ (табл.1)

Таблиця 1

Гістологічні варіанти ЛГМ

Гістологічний варіант	Частота, %	Середнє 5-літнє виживання, %
Лімфогістіоцитарний (з перевагою лімфоцитів)	3-5	90
Змішано-клітинний варіант	25	35
Нодулярний склероз (вузликово-склеротичний варіант)	65-67	70
Лімфоцитопенічний (“лімфоїдне виснаження”)	5	35

Варіант з перевагою лімфоцитів зустрічається спочатку захворювання, тривалість життя при цій формі ЛГМ найбільша – 10-15 і більше років.

Змішано-клітинний варіант захворювання відповідає класичній формі ЛГМ, тривалість життя при цьому варіанті – 3-4 роки.

Нодулярний склероз часто зустрічається при поразенні лімфовузлів середостіння. Генералізація патологічного процесу при цьому варіанті наступає пізно.

Варіант з лімфоїдним виснаженням характеризується несприятливим перебігом і клінічно відповідає IV стадії захворювання. Тривалість життя при цьому варіанті найменша.

Прояви

Початковий період

Клінічні прояви захворювання дуже багатогранні. Діагностика ЛГМ, особливо, на початку захворювання стикається з певними труднощами.

Описані наступні варіанти початку захворювання.

Збільшення периферичних лімфовузлів – цей варіант початку захворювання спостерігається в 60–70 % хворих і характеризується збільшенням шийно-надключичних лімфатичних вузлів. Збільшення підкрильцевих лімфо-

вузлів спостерігається у 6-20 % хворих, пахових – у 6-10 % хворих. Ліві шийні лімфатичні вузли вважаються “пусковою” зоною для наступного збільшення надключичних і медіастінальних. Збільшені лімфовузли спочатку рухливі, щільноеластичні, неспаяні зі шкірою, неболючі. У деяких хворих лімфовузли болючі, особливо після прийому алкоголю. При прогресуванні захворювання лімфовузли зливаються між собою та утворюють великі конгломерати, їх щільність збільшується.

При цьому варіанті початку ЛГМ симптоми інтоксикації та лихоманка, як правило, відсутні.

Збільшення лімфовузлів середостіння – цей варіант початку ЛГМ спостерігається у 20 % хворих, проявляється сухим кашлем, задишкою, потовщенням ший за рахунок збільшених шийних вен, болями за грудиною, появою венозної сіточки на грудній клітці хворого. Ця симптоматика появляється при значному збільшенні медіастінальних лімфовузлів. Вони утворюють великі конгломерати і здавлюють верхню порожнисту вену (“синдром верхньої порожнистої вени”). Синдром інтоксикації при такому варіанті захворювання може появлятися дещо пізніше, але в деяких хворих розвивається одночасно з появою синдрому “верхньої порожнистої вени”. Іноді збільшені медіастінальні лімфовузли можна зауважити випадково при флюорографії або рентгенографії легень.

Збільшення парааортальних лімфатичних вузлів – зустрічається лише у деяких хворих. Характерними симптомами цього варіанта початку ЛГМ є болі в поперековій ділянці, переважно вночі, симптоми стискання спинного мозку.

Гострий початок захворювання спостерігається у 6-12 % хворих і проявляється несподіваним підвищенням температури тіла. До підвищення температури тіла самопочуття у пацієнта було задовільне. Характерним симптомом є пітливість, особливо вночі, швидке зниження маси тіла. Дещо пізніше приєднується збільшення лімфатичних вузлів. Такий варіант початку ЛГМ має поганий прогноз.

Період розгорнутих клінічних проявів.

В цьому періоді спостерігається системне поразення лімфоїдної тканини всіх органів і систем.

Хворі *скаржаться* на сильно виражену, прогресуючу слабкість, зниження працездатності, значне схуднення, пітливість (постійне та сильне потіння вночі), інтенсивний свербіж шкіри (спостерігається у 25-40% хворих і може локалізуватися в ділянці збільшених лімфовузлів або бути генералізованим), підвищення температури тіла, болі в кістках.

Лихоманка є дуже важливою ознакою ЛГМ, може бути різноманітною. Підвищення температури тіла може бути з коливанням на протязі доби в межах 1 °С (з ранішнім мінімумом в межах норми). При підгострому перебігу і в термінальній стадії лихоманка може бути хвилеподібною – період підвищення температури змінюється періодами нормальної температури. Характерним є те, що проміжки між цими хвилями постійно вкорочуються. Іноді лихоманка має неправильний характер, іноді ранішня температура тіла може бути вищою за вечірню. У багатьох хворих температура тіла субфебрильна.

Необхідно відмітити, що коливання температури тіла супроводжується проливним потом, при цьому об’єм лімфовузлів збільшується. В період нормалізації температури тіла припухлість лімфатичних вузлів зменшується.

При огляді хворих звертають увагу на пітливість, схуднення, сліди розчухів на шкірі, незначна гіперемія, а потім бронзовий відтінок шкіри в ділянці лімфовузлів (ознака непостійна), збільшення лімфовузлів.

Основними причинами смерті в *термінальній стадії* ЛГМ є значне виснаження, важкі інфекційні захворювання, зокрема, пневмонія, легенева та серцева недостатність, гіпоплазія кровотворення, вторинні злоякісні новоутвори.

Для діагностики ЛГМ використовують:

- біопсію лімфовузлів;
- рентгенографію легень;
- комп’ютерну томографію черевної та тазових ділянок;
- УЗД дослідження;
- радіоізотопне сканування кісток;
- лімфоангіографію.

Адекватне, своєчасне лікування ЛГМ сприятиме повномувилікуванню 60-80 % хворих та поверненню багатьох з них до трудової діяльності.

Специфічної профілактики ЛГМ немає. Профілактичні заходи ЛГМ – загальні для попередження онкологічних хворих.

7.2. Неходжкінські лімфоми

(злоякісні лімфоми, лімфосаркоми)

До неходжкінських лімфом (НХЛ) відносять гетерогенну групу злоякісних захворювань, що характеризуються неопластичною трансформацією нормальних лімфоїдних клітин, переважно в лімфоїдних тканинах [8, 9, 15, 21].

НХЛ – позакістковомозкові пухлини, основу яких складають зрілі лімфоцити і пролімфоцити, виникають в лімфатичних вузлах або лімфоїдній тканині інших органів і характеризуються локальним ростом [28, 30, 41, 42, 44].

Найчастіше НХЛ первинно виникають в лімфатичних вузлах, можливі інші варіанти первинної локалізації пухлини – в селезінці, мигдаликах, шлунково-кишковому тракті, легенях та інших органах.

На відміну від лейкозів при НХЛ на початковому етапі захворювання немає ознак поразки кісткового мозку. При прогресуванні захворювання кістковий мозок втягується в паталогічний процес, що визначається як лейкемізація НХЛ.

НХЛ можуть бути В- і Т-клітинного генеза, а за характером росту пухлинних клітин розрізняють нодулярні або дифузні форми.

НХЛ поділяються на дві великі групи:

- лімфоми низької ступені злоякісності;
- лімфоми високої ступені злоякісності.

НХЛ складають біля 2 % всіх злоякісних пухлин людини і 7-8 % всіх пухлинних захворювань у дітей. В останні роки у всіх регіонах спостерігається тенденція до росту НХЛ до 3-4 % випадків в рік. Частіше хворіють особи старші 50 років.

Причини

Важливе значення в розвитку НХЛ мають порушення клітинного і гуморального імунітета. Частіше НХЛ розвиваються у людей з імунодефіцитними станами різного походження. На основі епідеміологічних досліджень можна запідозрити можливість вірусного походження різних форм НХЛ. Доказаним є зв'язок між вірусом Епштейна-Барра (EBV) і розвитком лімфоми Беркитта, ендемічної для Центральної Африки. В літературних джерелах знаходяться підтвердження ролі деяких ретровірусів, зокрема, віруса HTLV-3 в розвитку НХЛ.

Можна виокремити наступні фактори, з якими пов'язують ризик розвитку НХЛ:

1. Вроджені імунодефіцитні стани:
 - синдром Клайнфельтера;
 - синдром Віскотта-Олдріча;
 - варіабельний імунодефіцитний стан та ін.;
2. Набуті імунодефіцитні стани:
 - ятрогенна імуносупресія;
 - інфекція ВІЛ;
 - набута гіпогамаглобулінемія.
3. Аутоімунні захворювання:
 - синдром Шегрена;

- ревматоїдний артрит;
- системний червоний вовчак.

4. Вплив хімічних речовин і лікарських препаратів, фізичних факторів:

- діоксин;
- гербіциди;
- іонізуюча радіація;
- хіміотерапія;
- променева терапія.

5. Інфекційні агенти:

- вірус Епштейна-Барра;
- вірус Т-клітинного лейкоза людини (лімфоми);
- *Helicobacter pylori*.

Розвиток

Під впливом вірусів або інших етіологічних факторів відбувається пухлинна трансформація клітин лімфоїдного ряду. Описані цитогенетичні аномалії, типові для певного варіанта НХЛ. Так, для В-клітинних лімфом характерною є транслокація t (8; 14). При Т-клітинній лімфомі описані транслокації t (10; 14) і t (11; 14). Частіше зустрічаються В-клітинні варіанти НХЛ – 60-80 % випадків.

Встановлено, що при хромосомних транслокаціях, гени, що контролюють синтез важких і легких ланцюгів імуноглобулінів, переміщуються до генів, що регулюють проліферацію і диференціацію.

При НХЛ відбувається експресія протеїна гена bcl-2, що блокує апоптоз пухлинних клітин, що і сприяє їх тривалому виживанню.

У хворих лімфою високої ступені злоякісності виявляється трисомія по хромосомі 3 [26–28, 30, 38–42, 44].

Прояви

Клінічний перебіг НХЛ залежить від ступеня злоякісності лімфоми. У випадку НХЛ низького ступеня злоякісності спостерігається доброякісний перебіг захворювання на протязі багатьох років. Початок захворювання, як правило, не супроводжується погіршенням стану хворого, симптомів інтоксикації немає. У 80-90 % випадків першою ознакою захворювання є збільшення периферичних лімфовузлів. Як правило, на це хворі не звертають уваги, загальний стан хворих не змінюється. Збільшені периферичні лімфовузли щільні, рухливі і неболючі. В наступному при прогресуванні захворювання проявляються симптоми інтоксикації, характерні для пухлини – нічна пітливість, загальна слабкість, схуднення.

При НХЛ низької ступені злоякісності характерними є:

- вогнищевий характер лімфоїдної проліферації, втягнення в патологічний процес переважно певного органа;
- доброякісний перебіг захворювання на протязі 10-20 років;
- біля 25% випадків може відбутися трансформація в лімфому високої ступені злоякісності, яка дуже чутлива до хіміотерапії та опромінення, після чого може наступити повна ремісія;
- в загальному аналізі периферичної крові спостерігається невисокий лімфоцитоз;
- часто секретується моноклональний імуноглобулін (частіше Ig M);
- в біоптатах лімфатичних вузлів спостерігається проліферація зріло-клітинних лімфоцитів.

Клінічна картина залежить від локалізації первинного вогнища, поширеності пухлини та вираженості симптомів інтоксикації.

В 15-30 % хворих в процес втягується лімфатичне глоткове кільце Вальдейєра, часто збільшується селезінка, лімфатичні вузли черевної порожнини, печінка, можливе втягнення в патологічний процес шлунково-кишкового тракту.

Пораження глоткового (Вальдейєрового) кільця супроводжується відчуттям закладеності носа, глухістю голосу, голос може стати “сиплим”, порушується дихання.

Коли в процес втягнені абдомінальні лімфовузли, кишечник (частіше ілеоцекального кута) в клінічній картині захворювання спостерігається здуття живота, затримка стільця, болі в животі.

При пораженні шкіри спостерігаються висипання різного типу, еритема, ознаки сверблячого дерматита, що є характерним для синдрому Сезарі (“грибовидний мікоз”).

ЦНС може поражатися при кожній первинній локалізації НХЛ, може спостерігатися інфільтрація мозкових оболонок, черепномозкових нервів, внутрічерепна пухлина з відповідною симптоматикою.

Можливе втягнення в патологічний процес кісткової тканини, що супроводжується осалгіями, вогнищами розрідження кісткової структури.

70-80 % пацієнтів з агресивною формою НХЛ і ЛГМ в II-III стадії досягають повної ремісії при проведенні сучасних схем хіміотерапії. 20-30 % хворих залишаються рефрактерними до первинної комбінованої терапії. У 30-40 % пацієнтів, які позитивно відповіли на початкову терапію, особливо у тих, хто відноситься до групи високого ризику, хвороба рецидивує.

Майже половина пацієнтів з агресивними формами НХЛ і ЛГМ, які відносяться до групи високого ризику, не виліковуються з допомогою стандартної хіміотерапії. Таким пацієнтам призначається ТСК.

РОЗДІЛ 8. ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН (ТСК)

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин – високотехнологічний метод лікування, використовує наукові досягнення імунології, гематології, онкології, хіміотерапії, променевої терапії. Покази до ТСК постійно розширюються. Розвиток суміжних галузей медицини і біології сприяє досягненню оптимістичних результатів в лікуванні захворювань, які раніше вважалися фатальними. Щорічно в світі виконується 40000 трансплантацій, і ця цифра має тенденцію до зростання [30–32, 43].

ТСК – високо спеціалізований метод лікування, здійснюється пересадка стовбурових клітин для підтримання тривалого і стійкого гемопоеза. На відміну від трансфузій крові та її компонентів, що має тимчасовий ефект, пересажені стовбурові клітини та їх потомство забезпечує постійне кровотворення.

Залежно від джерела гемопоетичної тканини трансплантація поділяється на аутологічну та аллогенну. При *аутологічній* трансплантації донором і реципієнтом клітин-попередників гемопоеза або стовбурових клітин є сам пацієнт. При *аллогенній* трансплантації пацієнту пересаджують гемопоетичні стовбурові клітини іншої людини з врахуванням генетичної подібності та відмінності між донором та реципієнтом. Аллогенна трансплантація може бути від родичів, коли донор і реципієнт є кровними родичами. Можлива трансплантація від донорів не родичів. Окремо виділяють *сингенну* трансплантацію, при якій донором є гомозиготний (однойцевий) близнюк.

При аллогенній трансплантації гемопоетичної тканини перенесення стовбурових кровотворних клітин від донора в організм реципієнта, що проводиться після кондиціонуючого режиму, змінює патологічне “хворе” кровотворення на “здорове” донорське.

Кровотворні клітини, крім гемопоетичного потенціалу, характеризуються ще певним імунним статусом та метаболізмом, тому трансплантація стовбурових клітин ефективно використовується в лікуванні деяких не

гематологічних захворювань (вроджених імунодефіцитів, фатальних порушень метаболізму).

Найважливішим результатом аллогенної трансплантації при онкогематологічних захворюваннях є те, що реципієнт набуває протипухлинної імунокомпетентності за рахунок ефекту “трансплантат проти пухлини.” Аутологічна трансплантація – використання власних гемопоетичних кровотворних клітин з метою відновлення вихідного кровотворення, зруйнованого використанням високих доз хіміотерапії або променевої терапії. Використовується в лікуванні деяких мієло- і лімфопроліферативних захворювань у випадку рефрактерності до стандартної хіміотерапії.

Перші експериментальні роботи з трансплантації кісткового мозку були виконані в середині 50-х років ХХ століття, а в 60-х роках ця ідея була успішно здійснена Дональдом Томасом і колегами, які проводили серію аллогенних трансплантацій хворим з вродженим імунодефіцитом. Починаючи з 70-х років, метод стає рутинною процедурою, яка почала використовуватися в лікуванні вроджених імунодефіцитів, аплазій кровотворення і пухлинних захворювань системи крові. В 80-х роках минулого століття широко почали використовуватися аутологічні трансплантації у випадку лімфопроліферативних захворювань. В 1989 р. виконана перша трансплантація пуповинної (“кордової”) крові дитині з анемією Фанконі.

Починаючи з 90-х років, стовбурові клітини периферичної крові витісняють кістковий мозок як домінуюче джерело гемопоетичного відновлення при аутологічних, а з 2000 року – і при аллогенних трансплантаціях.

Відомо біля 50 нозологічних форм захворювань людини, при яких використовується трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Джерела відновлення гемопоеза

Відновлення гемопоеза відбувається за рахунок стовбурових клітин і комітованих попередників гемопоеза, що отримуються з кісткового мозку, з

периферичної крові після їх мобілізації, з пуповинної і плацентарної крові після народження плода і в експерименті з ембріональних тканин.

Останні 10 років як джерело гемопоетичного відновлення частіше використовуються не стовбурові клітини кісткового мозку а стовбурові клітини периферичної крові.

Кістковий мозок був першим і на протязі довгого часу єдиним джерелом гемопоетичних стовбурових клітин. Кістковий мозок набирається з задніх гребінців здухвинної кістки багатократними пункціями. Процедура відбувається під загальною анестезією в асептичних умовах операційної. Об'єм аспірата обмежується 5 мл за одну пункцію. Необхідна кількість аспірованого кісткового мозку 10-15 мл на 1 кг маси тіла реципієнта. Частка кісткового мозку складає тільки 5% від отриманого об'єму, все решта – це домішки крові. Клітинність отриманого матеріалу повинна складати 100-400 млн ядерних клітин в донорському трансплантаті на 1 кг маси реципієнта.

Якщо між реципієнтом і донором, підібраними по системі HLA, немає несумісності по системі ABO, отриманий кістковий мозок тільки фільтрують з метою видалення жирових включень і кісткових уламків і вводять реципієнту довенно після кондиціювання. Групова несумісність по системі ABO не є фактором, що обмежує трансплантацію. В даному випадку, щоб попередити гемолітичні реакції, з кісткового мозку видаляються або плазма, або еритроцити, або обидві компоненти одночасно.

Після приживлення трансплантата група крові реципієнта змінюється на донорську.

Стовбурові клітини периферичної крові

Наявність в периферичній крові стовбурових клітин, здатних утворювати гемопоетичні колонії, було досліджено ще на початку 70-х років ХХ століття. Але стовбурові клітини – попередники гемопоеза знаходяться в крові у значно меншій кількості (0,1–1 СД34⁺ клітина в 1 мкл.), ніж в кістковому мозку. Після відкриття Г-КСФ і ГМ-КСФ виявилось, що під впливом цих агентів можливе збільшення концентрації стовбурових клітин периферичної крові вище

10 СД34⁺ клітин в 1 мкл., а це дозволяє сепарувати (колекціонувати) достатню для відновлення стійкого гемопоеза кількість раних попередників кровотворення з периферичної крові.

Досягнення високих концентрацій стовбурових клітин в периферичній крові називається мобілізацією. Найефективніша мобілізація стовбурових клітин периферичної крові досягається використанням ростових факторів в комбінації з хіміотерапією (тільки при ауто трансплантації). Після мобілізації проводиться аферез мононуклеарної фракції з допомогою клітинних сепараторів. При аутологічних трансплантаціях в 96% випадків використовуються стовбурові клітини периферичної крові.

Оптимальною клітинною дозою трансплантата для відновлення повноцінного трьохросткового кровотворення вважається 5 млн. клітин, експресуючих антиген СД34, на 1 кг маси реципієнта.

Після заготовки можливе кріоконсервування стовбурових клітин периферичної крові з використанням кріопротекторів і тривале практично необмежене зберігання трансплантата в рідкому азоті до моменту трансплантації.

Переваги використання стовбурових клітин периферичної крові:

- апаратний лейкоферез легше переноситься донором порівняно з аспірацією кісткового мозку (не потрібна анестезія, немає післяопераційного больового синдрому);
- при оптимальній мобілізації можлива колекція значно більшої кількості гемопоетичних стовбурових клітин, ніж при аспірації кісткового мозку;
- час відновлення рівня нейтрофілів і тромбоцитів після трансплантації з використанням стовбурових клітин периферичної крові коротший, ніж при використанні кісткового мозку;
- більша кількість лімфоцитів у випадку використання стовбурових клітин периферичної крові порівняно з кістковим мозком, зумовлює

вираженіший ефект трансплантацій проти пухлини при аллогенній трансплантації.

Кордова (пуповинна) і плацентарна кров є багатими на гемопоетичні попередники, тому можуть бути використані для трансплантації. Внаслідок малого об'єму (до 150 мл) кількості стовбурових клітин оптимально вистачає тільки для реципієнтів з масою тіла до 40 кг. Стійке приживлення супроводжується меншим ризиком розвитку РТПГ навіть при неповній гістосумісності донора і реципієнта.

Підбір донора

Система лейкоцитарних антигенів людини (HLA) кодується групою генів, розташованих на 6-й парі хромосом і відноситься до двох головних класів. Перший клас – це молекули HLA-A, -B і -C, II – HLA -DR, -DP і -DQ.

Система HLA дуже поліморфна, що створює труднощі при підборі донора. Існує велика кількість різних алелей (варіантів) кожного гена. Кожна людина має тільки два алелі певного гена, що успадковується по одному від батька та матері. Ідеальна сумісність передбачає ідентичність по всіх трьох локусах на обох хромосомах (шість антигенів). Кращим донором є HLA-ідентичний сиблінг (сиблінги – діти одних родичів).

Згідно законів спадковості Менделя, ймовірність виявлення HLA-ідентичного брата або сестри (сиблінга) в сім'ї пацієнта складає 25%, тому більшість з них не може розраховувати на аллогенну трансплантацію від родичів. Альтернативними джерелами гемопоетичного матеріала є добровільні HLA-ідентичні неродинні донори, частково сумісні члени сім'ї і кордова (пуповинно-плацентарна) кров. Генотип альтернативного донора відрізняється від генотипа реципієнта, тому така трансплантація розглядається як резервна, тому що супроводжується великою кількістю ускладнень.

Ідентичність донора і реципієнта по системі лейкоцитарних антигенів впливає на успіх трансплантації. Вона визначає протікання імунологічного конфлікту у вигляді РТПГ, а також ймовірність відторгнення трансплантата.

Режим кондиціонування

При аллогенній і аутологічній трансплантації гемопоетичних клітин знижується існуюче патологічне кровотворення або пухлинний ріст і створюються умови для якісного приживлення трансплантата. З цією метою використовують комбінації хіміотерапії, променевої терапії та імуносупресії. Така терапія, що передуює трансплантації, називається кондиціонуванням.

Введення гемопоетичного матеріала, власне трансплантація, проводиться через 1-2 дні після закінчення хіміотерапії, коли концентрація цитостатика в крові знизиться до безпечного для стовбурових клітин рівня.

Трансплантація стовбурових клітин при захворюваннях системи крові

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ). Аллогенна трансплантація – найефективніший метод лікування хворих (порівняно з аутологічною трансплантацією і стандартною хіміотерапією), особливо, якщо виконується в першій ремісії. Є терапією вибору для пацієнтів з рецидивом захворювання в другій та наступній ремісіях.

Аутологічна трансплантація при ГМЛ забезпечує меншу ймовірність рецидування, ніж стандартна хіміотерапія, і може рекомендуватися пацієнтам під час першої та другої ремісії, які не мають сумісного родича-донора.

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ). Аллогенна трансплантація рекомендується як стандартна терапія в першій ремісії для пацієнтів з несприятливими прогностичними факторами.

Пацієнти зі стандартним ризиком рецидування розглядаються як непридатні на трансплантацію після розвитку рецидива і досягнення повторної ремісії.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ). Аллогенна трансплантація – єдиний метод, який потенційно виліковує ХМЛ. Оптимальний термін виконання – перша хронічна фаза на протязі року після діагностування або рання акселерація. Ймовірність вилікування при проведенні аллотрансплантації гемопоетичних стовбурових клітин від ідентичного сиблінга на ранніх стадіях

перевищує 60%. Тому можливість і доцільність аллогенної трансплантації повинна обговорюватися з кожним пацієнтом в віці до 50 років зразу після встановлення діагнозу.

Мієломна хвороба (МХ). Аутологічна трансплантація, як і інша терапія, не виліковує МХ, але підвищує частоту повних і часткових ремісій, продовжує тривалість безрецидивного інтервалу порівняно зі стандартною терапією. Ймовірність 7 річного безрецидивного виживання складає 10% в групі з однією трансплантацією і 20% – з тандемною.

Аллогенна трансплантація розглядається в рамках клінічних дослідницьких протоколів.

Лімфоми (неходжкінські і ЛГМ). Ефективність (можливість вилікуватися) з використанням аутологічної трансплантації у пацієнтів з агресивними формами НХЛ і ЛГМ складає 40-60%.

Аллогенна трансплантація у цих хворих використовується в рамках клінічних досліджень.

Важка апластична анемія (АА). Аллогенна трансплантація є терапією першого вибору для пацієнтів в віці до 40 років, які мають HLA-ідентичного родича-донора. Рекомендується HLA-типівання пари донор-реципієнт якнайскоріше після встановленого діагнозу та виконання трансплантації після мінімальної кількості замісних трансфузій препаратів крові.

HLA-ідентичний родич-донор, малий інтервал від діагностики до трансплантації (до 2 міс.), вік до 35 років і невелика кількість трансфузій препаратів крові (до 15) сприяють доброму прогнозу, коли виживання серед трансплантованих може досягти 80-90%.

РОЗДІЛ 9. ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

9.1. Система гемостазу

У фізіологічних умовах система гемостазу забезпечує цілісність судинної стінки та рідкий стан крові в судинному руслі. При пошкодженні стінки судини ця система забезпечує місцеве зсідання крові, а пізніше лізис локалізованого тромбу.

Ці компоненти між собою взаємозв'язані, в них чітко функціонують механізми позитивного і від'ємного зворотнього зв'язку. Особливо тісно зв'язані між собою інтима судин і тромбоцити, у зв'язку з чим виникло поняття судинно-тромбоцитарний гемостаз, або первинний гемостаз. Судини і тромбоцити відіграють основну роль в початковій фазі гемостазу, тобто в зупинці кровотечі в зоні мікроциркуляції. Утворення фібринового згустка відбувається дещо пізніше, і тому характеризується як вторинний коагуляційний гемостаз [1, 5, 8, 9, 10, 13, 15, 20, 21, 26–28, 36–42, 44].

Тромбоцити

Тромбоцити — без'ядерні клітини, фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів. Неактивовані тромбоцити мають форму диску, діаметром 2,0-4,0 μm і товщиною 0,8-1,2 μm.

Тривалість життя тромбоцита у здорових індивідуумів коливається від 7 до 10 днів. У нормі 2/3 тромбоцитів циркулюють в крові, а 1/3 нагромаджується в селезінці. Основним місцем руйнування тромбоцитів є селезінка і печінка, де вони елімінуються ретикуло-ендотеліальною системою. Постійна втрата тромбоцитів компенсується їх утворенням, у зв'язку з чим проходить обмін тромбоцитів. У випадку підвищеного розпаду пластинок посилюється їх утворення.

Роль тромбоцитів у процесі гемостазу. В процесі гемостазу тромбоцити відіграють ряд важливих функцій: 1) підтримують нормальну структуру і функцію мікросудин, непроникливість судинної стінки для еритроцитів; 2) підтримують спазм судин при їх пошкодженні (завдяки виділенню вазоактивних речовин); 3) забезпечують утворення первинного тромбоцитарного тромбу при пошкодженні судин; 4) беруть участь у процесі зсідання крові (служать матрицею для активації прокоагулянтів, тобто прискорюють утворення тромбіну); 5) сприяють загоюванню ран.

При зниженні кількості тромбоцитів або порушенні їх функції виникає геморагічний синдром. При зниженні кількості тромбоцитів менше "критичного числа" підвищується проникливість та ламкість судин, еритроцити виходять в позасудинний простір, що проявляється петехіями та синяками.

Взаємодія між тромбоцитами і ендотелієм є фактично фізіологічним бар'єром між циркулюючою кров'ю і субендотеліальним матриксом.

Тромбоцити забезпечують первинний гемостаз в зоні мікроциркуляції. Це також підтверджується клінічними спостереженнями: у хворих зі значною тромбоцитопенією і при деяких формах тромбоцитопатії значно здовжується час кровотечі (проба Дуке), а у хворих на гемофілію, тобто при значних розладах в системі зсідання крові, час кровотечі у нормі [5].

Тромбоцити забезпечують утворення первинного тромбоцитарного тромба. Здійснюється цей процес завдяки адгезивно-агрегаційній функції тромбоцитів. Після пошкодження судинної стінки тромбоцити контактують з колагеном, який є основним стимулятором адгезії. Активовані тромбоцити набрякають, утворюють псевдоподії і прикріплюються до субендотеліальних структур. Адгезія тромбоцитів на судинній стінці здійснюється при участі глікопротеїнових рецепторів, розмішених на поверхні тромбоцита.

Ці рецептори мають високий афінитет до адгезивних протеїнів субендотелію — колагену, фактора v.Віллебранда, фібриногену, вітронектину.

Паралельно з адгезією відбувається агрегація тромбоцитів — склеювання тромбоцитів між собою. Агрегація зумовлена стимуляцією тромбоцитів відповідними агоністами. Агоністи діють на специфічні рецептори, розмішені на поверхні тромбоцитів, і через низку біохімічних реакцій зумовлюють утворення агрегатів і секрецію вмісту тромбоцитарних гранул. Колаген і тромбін характеризуються як “сильні” агоністи тому, що можуть викликати звільнення вмісту гранул без попередньої агрегації.

Стабілізація тромбоцитарного тромба здійснюється завдяки включенню механізмів зсідання крові. Тромбін утворюється локально на поверхні стимульованих тромбоцитів і пошкоджених ендотеліальних клітин (внутрішній і зовнішній шлях активації системи зсідання крові).

Участь тромбоцитів у зсіданні крові. Тромбоцити відіграють важливу роль в реалізації “внутрішнього” шляху зсідання крові.

Фосфоліпідна мембрана тромбоцитів є матрицею для активації факторів зсідання крові. На ній формується комплекс: фактори IXa-VIIIa-Ca²⁺-фосфоліпіди і протромбіназний комплекс: фактори Xa-Va-Ca²⁺-фосфоліпіди, завдяки чому значно прискіпується утворення тромбіну. В сфері тромбоцитарного тромбу утворюється висока концентрація тромбіну, який переводить фібриноген у фібрин. Пронизування фібрином тромбоцитарного тромбу забезпечує його стабільність.

Тромбоцити беруть участь в ретракції згустка крові. При цьому контрактильні сили цитоскелету передаються на волокна фібрину, зв'язані з поверхнею тромбоцита.

У нормі тромбоутворення обмежується місцем пошкодження судини. Це досягається різними регуляторними механізмами, зокрема, тромбін активує антиагрегацію, антикоагулянтні і профібринолітичні процеси в інтактному ендотелію поряд з ураженням судини.

Таким чином, значення тромбоцитів у гемостатичному механізмі полягає в їх адгезії, агрегації, секретії і синтезі простагландинів та активації зсідання крові. Вказані процеси знаходяться під контролем регуляторних механізмів. Рівновага між активуючими і гальмуючими процесами здійснюється через позаклітинні сигнали після зв'язування медіатора зі своїм рецептором на поверхні тромбоцита. Ідентифіковані механізми активації і гальмування тромбоцитів [5].

Коагуляційний гемостаз

Зсідання крові — це складний ферментний процес, в якому беруть участь ряд білків-протеаз і акселераторів процесу. В основі зсідання лежить перехід розчинного білка фібриногену в нерозчинний фібрин, тобто утворення згустка крові [5].

Ферментний характер процесу вперше був доведений професором Тартуського університету Шмідтом у 1872 р., а в 1905 р. P.Morawitz запропонував першу схему зсідання крові.

Пізніше встановлено, що для здійснення гемостазу необхідний ряд факторів зсідання крові, ізольований або комплексний дефіцит яких в клініці проявляється геморагічним діатезом. В 1962 р. Міжнародний комітет номенклатури факторів зсідання запропонував позначити їх римськими цифрами. Сьогодні виділяють 13 основних факторів зсідання крові — прокоагулянтів, які відрізняються між собою різними біохімічними та фізико-хімічними характеристиками.

Синтез багатьох прокоагулянтів здійснюється в печінці. Фактор v.Віллебранда утворюється в стінці судин. Синтез факторів II, VII, IX, X, протеїнів C та S є залежним від вітаміну K. Вказані фактори знаходяться в плазмі в неактивній формі. В судинному руслі в результаті різних обмінних процесів вони використовуються і тому мають різний період піврозпаду. В процесі зсідання крові неактивні попередники факторів переходять в активні форми. Встановлено, що фактори II, VII, IX, X, XI, XII, калікреїноген та білок C є зимогенами серинових протеаз, а їх перехід в активні форми має характер

обмеженого протеолізу. Фактори V, VIII, високомолекулярний кініноген, білок S є кофакторами, які пришвидшують окремі етапи активації зсідання. Фібриноген, фактор V, фактор VIII під час зсідання крові зживаються, а фактори VII, IX, X, XI, XII залишаються в сироватці.

У 1964 р. R. McFarlane і незалежно Davie і Ratnoff була запропонована так звана теорія “каскаду”, або “водоспаду”, активації зсідання крові, яка є основою сучасних поглядів на цей процес. Сучасна каскадно-комплексна теорія розглядає зсідання крові як багатоступеневий процес обмеженого протеолізу, в якому послідовно активуються і взаємодіють окремі фактори зсідання і їх комплекси (рис.1).

Таким чином, активація зсідання крові *in vivo* представлена рядом реакцій, що здійснюються на поверхні клітин в місці пошкодження стінки судини. Факт, що активація зсідання здійснюється не в циркулюючій плазмі, а на поверхні клітин, має важливе фізіологічне значення – локалізує зсідання там, де воно представляє механізм зупинки кровотечі [5].

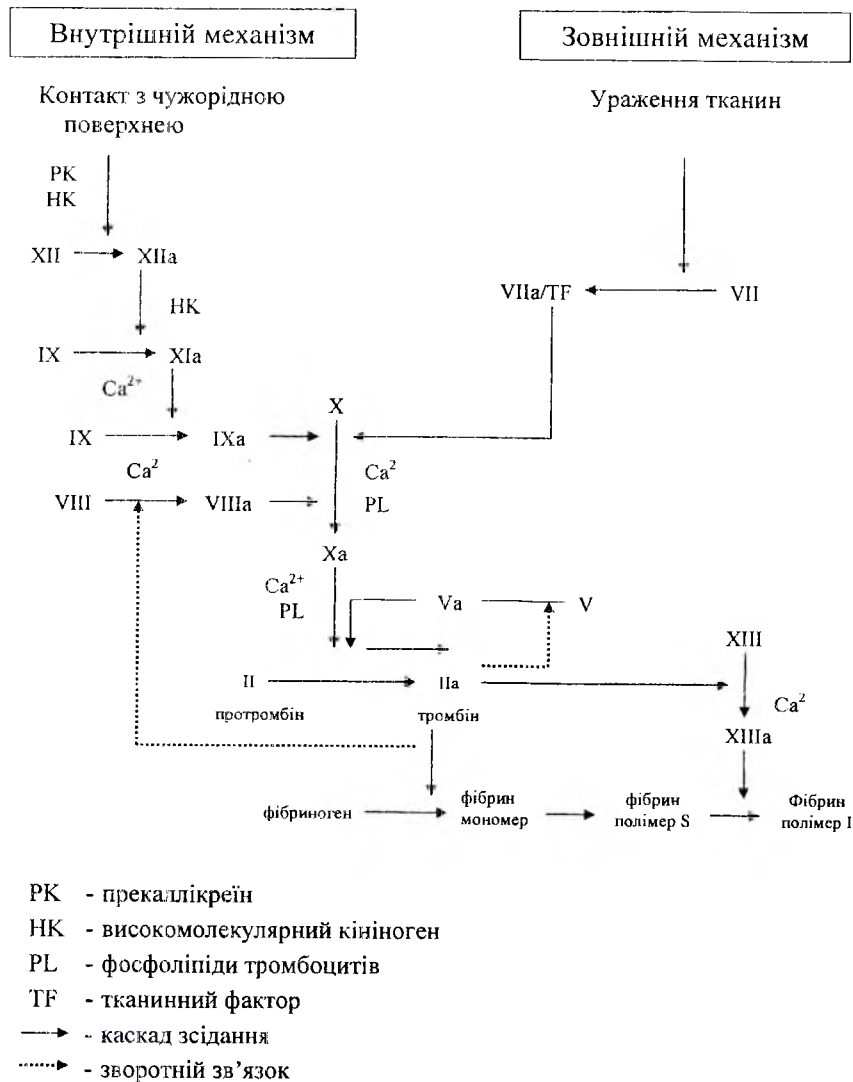


Рис. 1. Схема активації системи зсідання крові.

9.2. Спадкові коагулопатії

В групу спадкових коагулопатій об'єднані захворювання, причиною яких є генетично зумовлені порушення активності одного з прокоагулянтів. Зниження активності прокоагулянта може бути зумовлене кількісним зменшенням його синтезу або якісним дефектом в структурі білка даного

фактора. При якісному дефекті в структурі протеїну прокоагулянта коагуляційна активність його низька, але сам фактор імунологічними методами виявляється. На основі позитивних імунологічних доказів (cross-reacting material) ці випадки характеризують як CRM⁺. При негативному результаті імунологічних досліджень (відсутність відповідного білка) – як CRM⁻ випадки.

Останнім часом доведено, що деякі відомі коагулопатії не є однорідним захворюванням. В окремих родинах зустрічаються різні молекулярні дефекти одного і того ж прокоагулянта. Найчастішою формою спадкових коагулопатій є гемофілія А. Далі по частоті виявлення – хвороба в.Віллебранда, гемофілія В. Інші форми спадкових коагулопатій спостерігаються дуже рідко [5].

Гемофілії

Гемофілія є спадковим захворюванням, зумовленим дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, які беруть участь в активації зсідання крові “по внутрішньому механізму”. Підвищена кровоточивість серед чоловіків відома ще до нашої ери, однак як окреме захворювання описана в 1803 році Отто в Філадельфії. Назву “гемофілія” це захворювання одержало в 1828 році (von Norff). Неоднорідність гемофілії була зауважена вперше в 1947 році. В 1952 році виділено дві форми гемофілії: гемофілію А, зумовлену дефіцитом фактора VIII зсідання крові (антигемофільного глобуліну А) та гемофілію В, зумовлену дефіцитом фактора IX (плазмового компоненту тромбопластину). До гемофілії відносять також дефіцит фактора XI зсідання крові (плазмового попередника тромбопластину, РТА), виділяючи її як гемофілію С або хворобу Розенталя. Найчастішою формою є гемофілія А (87-94% хворих з загального числа хворих на гемофілію). Гемофілія В зустрічається значно рідше (6-13% випадків), гемофілія С — вкрай рідко (1-2% випадків). Гемофілія спостерігається з частотою 1:16000 населення [5].

Гемофілія А

Гемофілія А — спадкова коагулопатія, зумовлена дефіцитом або молекулярною аномалією фактора VIII зсідання крові.

Розвиток. Антигемофільний глобулін А (фактор VIII) циркулює в крові у вигляді великого білкового комплексу.

Прокоагулянтна активність фактора VIII характеризується як FVIII:C і є асоційована з макромолекулярним транспортним протеїном (FVIII R:Ag). Останній вміщує також фактор в.Віллебранда (FVIII:vWF). Низькомолекулярний компонент активності фактора VIII:C можна визначити кількісно імунологічними методиками, його характеризують як FVIII:CAg. Звичайно, у

хворих на гемофілію А паралельно знижується активність FVIII:C і FVIII:CAg, – такі форми захворювання визначаються як гемофілія А⁻ (або CRM⁻). У хворих на гемофілію А⁻ (антигеннегативну) спостерігається парез синтезу фактора VIII (справжній дефіцит фактора VIII). Приблизно у 10% хворих при зниженні активності FVIII:C рівень антигенного маркера FVIII:CAg нормальний — такі випадки характеризуються як гемофілія А⁺ (або CRM⁺), антигенпозитивна. У циркулюючій крові таких хворих знаходиться аномальний антигемофільний глобулін, який не може здійснювати свою функцію. Ген, відповідальний за гемофілію А, локалізується в довгому плечі Х-хромосоми (Xq28).

Гемофілія А успадковується по рецесивному, зчепленому з Х-хромосою типу, у зв'язку з чим хворіють тільки чоловіки. Жінки, успадковуючи Х-хромосому від батька-гемофіліка, і одну Х-хромосому від здорової матері, є кондукторами гемофілії. Таким чином, всі сини від батька-гемофіліка народжуються здоровими, а всі доньки – кондукторами (переносниками) гемофілії. Сини жінок-кондукторів гемофілії можуть успадкувати від матері здорову Х-хромосому, в цих випадках вони народжуються здоровими і не передають захворювання нащадкам. Теоретично половина синів від жінок-кондукторів гемофілії може одержати від матері Х-хромосому з геном гемофілії і хворіти на гемофілію. Подібна ситуація з успадкуванням гена гемофілії спостерігається також у дочок матері-кондуктора гемофілії. Вони однаково можуть бути або не бути гетерозиготними носіями гена гемофілії (рис.2). У жінок-кондукторів гемофілії, як правило, геморагічних проявів нема, хоча рівень фактора VIII у них знижений. У виключних випадках на гемофілію можуть хворіти жінки. Така ситуація може виникнути тоді, коли батько хворіє на гемофілію, а мати є її кондуктором. За даними літератури приблизно в 30% випадків гемофілія виявляється спорадично [5].

Прояви. Клінічно гемофілія А характеризується рясними та тривалими кровотечами при порізах, травмах, крововиливами в суглоби, виникненням міжм'язевих та внутрішньом'язевих гематом. Важкість геморагічного синдрому залежить від ступеня дефіциту фактора VIII:C.

В залежності від рівня F VIII:C виділяють:

1. Важку форму захворювання — рівень FVIII:C < 1% .
2. Форму середньої важкості — рівень FVIII:C — 1- 5%.
3. Легку форму захворювання — рівень FVIII:C — 5-15% .

Деякі автори додатково виділяють ще “приховану” форму або субгемофілію з рівнем FVIII:C 15-50% [5].

Гемофілія виявляється, як правило, в дитячому віці. В рідкісних випадках підвищена кровоточивість може виявитися при перерізанні пуповини. Звичайно, перші симптоми захворювання проявляються підвищеною кровоточивістю при дрібних травмах слизових (надрид в уздечки язика, прикушування язика, травматизація слизових оболонок гострими предметами), виникненням великих гематом при падінні дитини, а пізніше – гемартрозів.

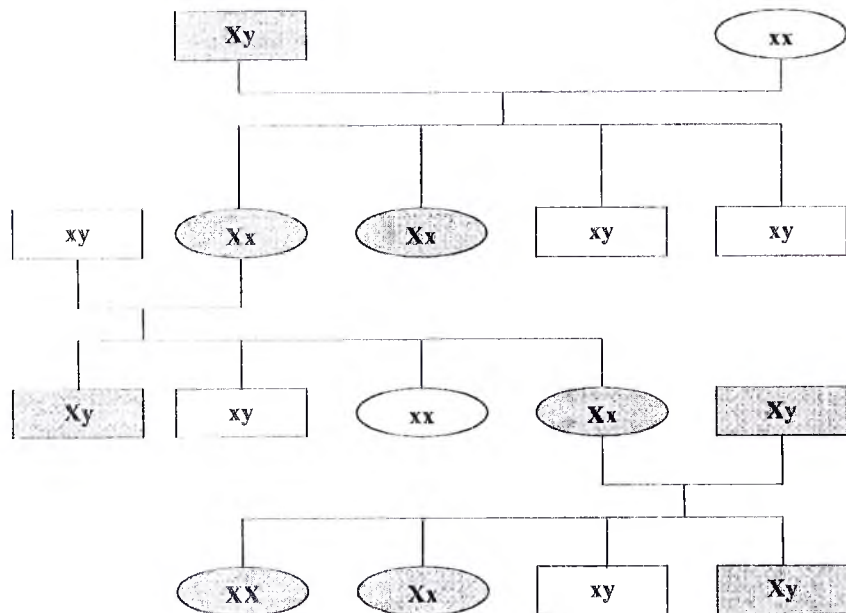


Рис. 2. Характер успадкування гемофілії.

Примітки:

х – нормальна хромосома X;

Х – змінена хромосома X;

ху хх – хворі на гемофілію, Хх – кондуктори гемофілії.

Інкуби (головним чином, при легких формах гемофілії) захворювання виявляється в юнацькому або в дорілому віці.

Перебіг захворювання характеризується періодами підвищеної кровоточивості, які чергуються з проміжками відносної клінічної ремісії.

Одним з характерних проявів гемофілії є крововиливи у великі суглоби кінцівок, найчастіше в колінні, рідше – ліктьові, гомілково-ступневі, плечові, кульшові.

Звичайно, виникнення гемартрозу пов'язане з травмою, хоча травма у більшості випадків буває незначною (незручний рух, перенапруження) і неадекватною до величини крововиливу.

Виникнення гострого гемартрозу характеризується різкими артралгіями, суглоб збільшується в об'ємі, контури його згладжуються. Шкіра над суглобом гіперемійована, напружена, гаряча. Найменші рухи, а також пальпація суглобу різко болючі. Саме патологія суглобів найчастіше є причиною інвалідизації хворих на гемофілію.

Для гемофілії характерним є також утворення великих підшкірних, внутрішньом'язевих гематом – гематомний тип кровоточивості. Дрібні синяки та петехіальні висипання у хворих на гемофілію не спостерігаються.

Небезпечними є гематоми підщелепної ділянки, гематоми шиї, бо вони можуть стискати дихальні шляхи. Навіть незначна травма ока може стати причиною ретробульбарної гематоми, атрофії очного нерва та втрати зору.

Рідкісним, але важким ускладненням гемофілії є крововилив у головний або спинний мозок та їх оболонки, який, звичайно, виникає після травми. Важкість крововиливу неадекватна травмі. Крім того, клініка крововиливу проявляється через деякий час після травми (до доби).

Останнім часом проводяться дослідження корекції генетичних дефектів при гемофілії за допомогою генної терапії. Принцип генотерапії полягає на впровадженні нормального гену до клітин пацієнта, що мають дефектну копію цього гену. Перші клінічні проби проводились в Шанхаї при гемофілії В [5].

Хворим на гемофілію протипоказаний прийом ацетилсаліцилової кислоти, індометацину та всіх препаратів, які гальмують агрегацію тромбоцитів.

При високій температурі, а також при запальних процесах можна застосовувати парацетамол.

На особливу увагу заслуговує *профілактика геморагій*. В ранньому дитинстві — це забезпечення дитині умов, які б зводили до мінімуму можливість травм: постійний догляд, вилучення твердих з гострими краями іграшок, захист суглобів поролоновими щитами, вшитими в одяг. Надалі — заборона всіх видів спорту, зв'язаних з стрибками, можливістю ударів, падінням (їзда на велосипеді, роликах) та інше. Важливе значення для профілактики геморагій має організація навчання дитини, звільнення від занять

фізкультурною. З метою попередження контрактур і атрофії м'язів проводиться лікувальна фізкультура: індивідуальний підбір атравматичних вправ, плавання, гімнастика у воді. Важливе значення має також правильний вибір професії, не зв'язаної з фізичними навантаженнями, тривалою ходьбою, можливістю травматизації (програміст, економіст, бухгалтер, годинникар, фотограф тощо). Всі хворі на гемофілію повинні знаходитися на диспансерному обліку у гематолога. Для надання їм ургентної допомоги у випадку травми або кровотечі хворі повинні мати при собі довідку, де вказано точний діагноз, група крові, резус-належність та конкретні лікувальні рекомендації [5].

В деяких випадках приділяють багато уваги гемопротекції гемофілії. Хоча прецедентна діагностика гемофілії можлива уже в першому триместрі, але у зв'язку зі складністю цей метод не проводиться в широких масштабах. Практично здійснюється лише визначення статі плоду. Якщо батько гемофілік, а шід чоловічої статі – вагітність зберігають (сини хворих на гемофілію народжуються здоровими), якщо шід жіночої статі – вагітність переривають (дочки хворого на гемофілію – кондуктори гемофілії) [5].

9.3. Патологія мегакаріоцитарного апарату

Причиною кровотеч можуть бути:

1. Кількісні зміни тромбоцитів — тромбоцитопенія.
2. Якісні зміни тромбоцитів — тромбоцитопатія.

При деяких захворюваннях спостерігається комбінація цих двох механізмів, тобто при зниженій кількості тромбоцитів виявляється ще й їх функціональна неповноцінність [5, 39, 40, 41, 42, 44].

Розглянемо тромбоцитопенії, які зустрічаються найчастіше.

Тромбоцитопенії, зумовлені дією хімічних речовин та медикаментів, які гальмують утворення тромбоцитів

Тромбоцитопенія може розвинути при різних ендогенних та екзогенних інтоксикаціях, отруєнні деякими речовинами. Загальновідома тромбоцитопенія, зумовлена токсичним впливом на мегакаріоцити тiazидових сечогінних. Кількість тромбоцитів у таких випадках знижується поступово, в кістковому мозку зменшена кількість мегакаріоцитів. Крім безпосереднього токсичного впливу цих медикаментів на мегакаріоцити, дискутується також імовірність утворення антитромбоцитарних антитіл [5].

Описані випадки тромбоцитопенії у новонароджених, матері яких під час вагітності приймали тiazидові сечогінні. Через 2-3 тижні після народження кількість тромбоцитів у таких дітей нормалізується.

Тромбоцитопенія є частим ускладненням хронічного алкоголізму. Кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку хворих може бути зниженою або нормальною. Механізм дії алкоголю на мегакаріоцитарний апарат не вивчений. Під впливом алкоголю можуть також виникати функціональні зміни тромбоцитів та скорочуватись час їх життя. Після припинення вживання алкоголю кількість тромбоцитів повертається до норми протягом перших 3 тижнів [5].

Тромбоцитопенії, зумовлені вірусними інфекціями

Причиною тромбоцитопенії може бути ураження мегакаріоцитарного апарату вірусами [5].

Показано, що деякі віруси можуть підлягати реплікації в мегакаріоцитах, в результаті чого в мегакаріоцитах виникають дегенеративні зміни. Такий механізм виникнення тромбоцитопенії спостерігається при інфекційному мононуклеозі, Епштейн-Бар-вірусній інфекції, вітряниці, цитомегаловірусній інфекції, епідемічному паротиті, краснусі.

Однією з причин тромбоцитопенії новонароджених може бути саме таке ураження мегакаріоцитів вірусами (краснуха новонароджених, зараження цитомегаловірусом).

Аутоімунні тромбоцитопенії

Аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура (АІТП) характеризується як гострий, або хронічний геморагічний діатез з ізольованим дефіцитом тромбоцитів та мікроциркуляторним типом кровоточивості.

Вперше АІТП описав Р. Werlhof у 1735 році у 10-річної дівчинки. Пізніше це захворювання одержало назву “хвороба Верльгофа”. В даний час аутоімунні форми тромбоцитопенії, причину аутоагресії при яких встановити не вдається, об'єднані під загальною назвою “ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура” (ІТП). Виділяють гострі та хронічні форми захворювання [5].

Гостра аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура

Гостра аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура — це захворювання переважно дитячого віку. Найчастіше спостерігається у віковій групі 2-9 років. Хлопчики та дівчатка хворіють з однаковою частотою У 60-80% випадків перед виникненням АІТП передують вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів або травного тракту. Частіше тромбоцитопенія виявляється через 2-21 днів після перенесеного інфекційного захворювання. Приблизно в 10% випадків виникнення АІТП пов'язують з вірусом вітряної віспи, Епштейн-Бар-вірусом, а також іншими вірусними інфекціями. Описані випадки АІТП після профілактичних щеплень, імунотерапії БЦЖ [5].

Гостра АІТП в дорослому віці зустрічається рідко. Лише в окремих хворих перед виникненням АІТП вдається виявити перенесене інфекційне захворювання. Частіше тромбоцитопенічний синдром розвивається серед повного здоров'я у людей старших вікових груп.

Прояви. Захворювання починається гостро проявами загального геморагічного діатезу мікроциркуляторного типу. На шкірі з'являються дрібно-точкові петехії, невеликі синяки, геморагічні висипання на слизовій оболонці ротової порожнини. Характерні кровотечі зі слизових оболонок: носові кровотечі, кровотечі з ясен. Інтенсивність геморагічного синдрому залежить від ступеня дефіциту тромбоцитів. У важких випадках можуть бути кровотечі з травного тракту, ниркові кровотечі. Внутрішньочерепні крововиливи у дітей спостерігаються дуже рідко — менше, ніж в 1% випадків, головним чином у дітей, віком понад 10 років.

Прогноз захворювання, особливо, у дітей, звичайно сприятливий. Через декілька днів після лікування інтенсивність геморагічного синдрому зменшується, хоча тромбоцитопенія утримується. У 80-90% хворих в середньому через 4-16 тижнів настає спонтанне вилікування. В деяких випадках тромбоцитопенія утримується до 12 місяців. За даними літератури приблизно у 10% випадків захворювання переходить в хронічну форму [5].

Хронічна аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура)

Хронічні форми аутоімунної тромбоцитопенії (тривалістю більше 6 місяців), причину аутоагресії при яких виявити не вдається, прийнято називати ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою ІТП) [5].

Причина ІТП до цього часу не вияснена. Зв'язати початок ІТП з будь-яким іншим захворюванням не вдається, хоча у деяких хворих, особливо, у дітей, в анамнезі можна виявити вірусну, рідше бактеріальну інфекцію, перенесену 4-6 тижнів перед маніфестацією геморагічного синдрому, або недавно проведене профілактичне щеплення.

Часто захворювання починається у період статевого дозрівання, однак ІТП може проявитися в кожному віці. Хворіють переважно жінки. Захворюваність ІТП серед жінок в 3-4 рази вища порівняно з чоловіками. Частіше захворювання починається поступово і має хронічно-рецидивуючий або затяжний характер.

Розвиток. Захворювання зумовлене посиленням і прискоренням руйнуванням тромбоцитів внаслідок дії аутоантитіл, спрямованих проти власних тромбоцитів.

Деякі автори вважають, що у виникненні ІТП мають значення гормональні фактори, зокрема, естрогени. Для підтвердження цієї думки приводять факти, що ІТП частіше починається у жінок у період статевого дозрівання, під час вагітності або в клімактеричному періоді [5].

Прояви. Основними клінічними симптомами є кровотечі зі слизових оболонок та петехіальні висипання на шкірі. Кровоточивість при ІТП має мікроциркуляторний характер. Геморагічні висипання на шкірі виникають, переважно, без конкретних причин. Характерні для тромбоцитопенії дрібно-точкові петехії та невеликі синяки. Екхімози частіше локалізуються на передній поверхні тулуба, верхніх та нижніх кінцівок. В місцях ін'єкцій утворюються крововиливи більших розмірів. Великі гематоми, типові для коагулопатій, при ІТП не бувають. Найбільш характерні для ІТП профузні кровотечі з носа, з ясен, а у жінок – тривалі та рясні менструації [5].

Імунна тромбоцитопенія при ВІЛ-інфекції

У 3-9% всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів виписас типова імунна тромбоцитопенія. Дискутуються наступні патогенетичні механізми: 1) пряма дія вірусу на мегакаріоцити; 2) пошкодження тромбоцитів циркулюючими імунними комплексами, природа яких до цього часу не ідентифікована; 3) утворення специфічних до тромбоцитів аутоантитіл проти різних чітко не ідентифікованих антигенів.

Тромбоцитопенія, асоційована з ВІЛ-інфекцією, частіше спостерігається у новонароджених від ВІЛ-позитивних матерів та у дітей раннього віку. У дорослих АІТП частіше виявляється серед ВІЛ-позитивних пацієнтів групи ризику. Значне зниження кількості тромбоцитів (менше $30 \cdot 10^9/\text{л}$) і відповідно прояви геморагічного діатезу спостерігаються приблизно у третини хворих на АІТП, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. У більшості хворих кількість тромбоцитів вище критичного числа. Можуть спостерігатись тривалі спонтанні ремісії. Особливо важкий клінічний перебіг тромбоцитопенії спостерігається у хворих на гемофілію, інфікованих ВІЛ [5].

Тромбоцитопенія при інфекційних захворюваннях

Однією з причин розвитку тромбоцитопенії, особливо у дітей, є інфекційні захворювання. Тромбоцитопенія може виникнути при малярії, віспі, черевному та висипному тифі, корі, скарлатині, дифтерії, сепсисі, інфекційному мононуклеозі, бруцельозі, лейшманіозі, грипі, сифілісі, туберкульозі, інфекційних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та інших. У деяких хворих тромбоцитопенія може розвинути як ускладнення профілактичних щеплень [5].

Розвиток. Можливі два механізми утворення антитіл: 1) антитіла утворюються проти чужого антигена, фіксованого на поверхні тромбоцитів хворого. Це так звана “гаптенова” тромбоцитопенія (гетероімунна тромбоцитопенія). В даному випадку роль гаптена відіграє вірус або мікроб, фіксований на поверхні тромбоцита; 2) під дією віруса або мікроба змінюється антигенна структура тромбоцитів, що веде до утворення антитіл проти власних тромбоцитів (аутоімунна тромбоцитопенія).

Прояви. У більшості хворих симптоми кровоточивості pojawiaються на початкових стадіях інфекційного захворювання. Частота ускладнення тромбоцитопенією не завжди співпадає з важкістю основного процесу. Деколи при доволі легкому протіканні інфекційного захворювання виникає важка тромбоцитопенія.

Геморагічний синдром проявляється гостро і характеризується кровоточивістю мікроциркуляторного типу, притаманною тромбоцитопенічному синдрому. Геморагічне ускладнення, звичайно, перебігає бурхливо з інтенсивною кровоточивістю.

В окремих випадках тромбоцитопенія може розвинути через деякий час після перенесеного інфекційного захворювання — це так звані післяінфекційні тромбоцитопенії. Виникнення їх співпадає з періодом, необхідним для нагромадження імунних антитіл — тобто через 10-14 днів після перенесеної інфекції.

Іноколи у період захворювання може спостерігатись незначне збільшення лімфатичних вузлів, селезінки. Тривалість геморагічного синдрому — переважно 2-4 тижні. Виздоровлення супроводжується нормалізацією кількості тромбоцитів [5].

Медикаментозні імунні тромбоцитопенії

Деякі медикаменти (хінін, хінідин, седормід, пірамідон, сульфаніламідні препарати, саліцилати, барбітурати, стрептоміцин, препарати миш'яку, золота, фуросемід та інші) можуть бути причиною виникнення імунної тромбоцитопенії [5].

Розвиток. Чому у деяких людей вказані медикаменти викликають утворення антитромбоцитарних антитіл, а у інших ні, питання до цього часу не в'яснене. Відомі два механізми утворення антитіл:

1. Медикамент у цих випадках відіграє роль гаптена. З'єднуючись з білком мембрани тромбоцита, він набуває властивість антигена, завдяки чому в організмі утворюються антитіла і в результаті реакції антиген-антитіло тромбоцити руйнуються. Антитіла, які утворюються при вказаному механізмі,

називають “медикаментозалежними”, вони діють тільки при наявності медикаменту або його метаболітів. Це так званий “гаптенний” тип тромбоцитопенії (гетероімунна форма). При блокуванні тромбоцитів медикаментозалежними антитілами і активації системи комплементу вони швидко руйнуються.

2. Медикамент або його метаболіти змінюють поверхню тромбоцита так, що вона “розпізнається” імунною системою як чужа, у зв'язку з чим імунна система відповідає утворенням антитіл. Це так званий “аутоімунний” тип тромбоцитопенії. Аутоантитіла зв'язуються переважно без активації комплементу і зумовлюють більш повільне руйнування тромбоцитів — екстравазальний фагоцитоз [5].

Тромбоцитопенія не виникає після першого прийому медикаменту, для утворення антитіл необхідний певний час. Попередня сенсibilізація може протікати по-різному: деколи для утворення антитіл достатньо 1-2 прийоми медикаменту або близьких за хімічною структурою препаратів, в інших випадках сенсibilізація виникає після тривалого багаторазового прийому деяких ліків.

Прояви. Захворювання починається гостро. У хворих з “гаптенним типом” тромбоцитопенії протягом короткого часу після прийому медикаменту можуть проявитись дрожі, підвищення температури тіла, а в перші 6-24 години виникають петехії, крововиливи та кровотечі. При “аутоімунному” механізмі тромбоцитопенії прихований період може тривати декілька днів. Перебіг захворювання гострий. Клініка характерна для тромбоцитопенії кожного генезу. Важкість геморагічного синдрому залежить від дози та тривалості прийому медикаменту. Характерно, що після відміни ліків симптоми кровоточивості швидко зменшуються. Число тромбоцитів відновлюється поступово з повною нормалізацією на 7-10-ий день. При “аутоімунних формах” відновлення числа тромбоцитів може тривати декілька тижнів. Вилікування повне, але повторний прийом даного медикаменту або його аналога викликає рецидив захворювання [5].

Тромбоцитопатії

Тромбоцитопатії – це група геморагічних синдромів, зумовлених спадковою або набутою якісною неповноцінністю або дисфункцією тромбоцитів [5].

При спадкових тромбоцитопатіях підвищена кровоточивість виявляється з раннього дитинства, захворювання протікає з періодами загострення та періодами відносного клінічного затишшя. Часто вдається виявити підвищену

кровоточивість у членів родини хворого. Важливе значення має також відсутність у пацієнта захворювань, які перебігають з симптоматичною тромбоцитопатією, а також заперечення хворого щодо прийому медикаментів за останній час. Спадкові тромбоцитопатії спостерігаються рідко.

Порівняно невелика тривалість геморагічного діатезу або гострий початок його, наявність у пацієнта захворювання, яке перебігає з симптоматичною тромбоцитопатією, а також прийом медикаментів є підставою запідозрити набуту тромбоцитопатію.

Прояви. Симптоматичні тромбоцитопатії характеризуються кровоточивістю мікроциркуляторного типу. Найчастіше спостерігаються кровотечі з носа, ясен, маткові кровотечі (рясні та тривалі менструації), геморагічні висипання на шкірі, які виникають, переважно, без суттєвих причин у вигляді дрібноточкових петехій та невеликих синяків. Рідко можуть виникати шлункові та ниркові кровотечі, а також підвищена кровоточивість при порізах та оперативних втручаннях (екстракція зубів, тонзилектомія).

Медикаментозні тромбоцитопатії

На особливу увагу заслуговують медикаментозні тромбоцитопатії у зв'язку з тим, що вони можуть бути причиною важких кровотеч, особливо, якщо генез їх не є встановленим, і хворий продовжує приймати даний медикамент. Кількість медикаментів, які можуть впливати на обмін речовин тромбоцитів і викликати суттєві дефекти їх функції, велика. В залежності від домінуючого ефекту медикаменту ці тромбоцитопатії поділяють на окремі групи [5].

1. Інгібітори обміну арахідонової кислоти:

а) інгібітори фосфоліпаз (антималярійний препарат хінакрин, деякі стероїдні гормони в високих дозах, зокрема, гідрокортизон);

б) інгібітори циклооксигенази (всі нестероїдні протизапальні середники – ацетилсаліцилова кислота, індометацин, бутадіон, ібупрофен, напроксен та інші).

Найчастіше зустрічається кровоточивість, зумовлена прийомом ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Порушення функції тромбоцитів настає уже через 2 години після прийому аспірину і утримується протягом 6-10 днів після його відміни (тобто протягом життя циркулюючих у період прийому АСК тромбоцитів).

2. Збільшення концентрації цАМФ в тромбоцитах може здійснюватись шляхом гальмування деградації цАМФ інгібіторами фосфодіестерази, до яких належать дипіридамо́л (курантил, персантин), теофілін, еуфілін, папаверин та

інші. Вказані препарати гальмують адгезію тромбоцитів до скла та субендотелію.

3. Антибіотики.

Високі дози антибіотиків пеніцилінового ряду, зокрема, карбеніцилін, можуть привести до продовження часу кровотечі, гальмування агрегаційної та секреторної функції тромбоцитів [5].

РОЗДІЛ 10. КАЛЛІКРЕЙН-КІНІНОВА СИСТЕМА ПРИ ВНУТРІШНЬОСУДИННОМУ ГЕМОЛІЗІ

10.1. Каллікрейн-кінінова система і коагуляційний гомеостаз при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗК)

На основі даних про “реципрокний” зв’язок каллікрейн-кінінової, зсідаючої та фібринолітичної систем виникає запитання, як змінюється залежність між цими системами при ДВЗК. Функціональний зв’язок між даними системами здійснюється через фактор Хагемана і каллікрейн. Активований фактор Хагемана є “пусковим” механізмом в розвитку “каскаду” реакцій зсідання, фібринолізу і кініноутворення за участю загальних для цих систем інгібіторів, активаторів і проактиваторів. Важливе значення в цих процесах відіграє плазменний каллікрейн, який в 10 раз активніше активує фактор Хагемана, ніж плазмін і фактор XI зсідання крові [6].

Досліджували стан каллікрейн-кінінової системи і коагуляційного гомеостазу при синдромі ДВЗК, зумовленого гострим внутрішньосудинним гемолізом.

В клініці обстежено 7 хворих з гострим внутрішньосудинним гемолізом різного генезу. Контролем була група з 20 здорових людей.

У всіх хворих під час поступлення в стаціонар визначали показники коагулограми, підраховували кількість тромбоцитів, а також визначали основні показники кінінової системи. В зв’язку з тим, що хворі поступали в стаціонар в різний термін після трансфузії несумісної крові або початку гемолізу, було неможливим провести статистичний аналіз отриманих результатів, тому детально характеризувався кожен окремих випадок.

Експериментально вивчали динаміку змін кінінової системи плазми крові та коагуляційного гомеостазу при переливанні гетерогенної (людської) крові (в 45 дослідах на 15 дорослих кроликах масою 16-25 кг). Гетерогенну кров вводили з розрахунку 10 мл на 1 кг маси тварини довенно струйно. В якості контролю були досліди з введенням еквівалентної кількості фізіологічного розчину. Кров на дослідження забирали до, безпосередньо після переливання, через 45, 90 хвилин і 24 години після трансфузії.

Функціональний стан зсідаючої системи крові у кроликів оцінювали за даними тромболостограми.

У собак визначали в крові основні показники коагулограми, утворення тромбіну. Підраховували кількість тромбіну в 1 мкл крові.

Паралельно визначали показники каллікрейн-кінінової системи: вміст кініногену плазми крові, активність сумарного каллікрейна і сумарну активність кініназу біологічним методом.

Мобілізацію кініногенезу оцінювали за вмістом прекалікрейну, інгібіторів каллікрейна та вихідній протамінрозщеплюючій активності плазми крові. Дані компоненти вивчали спектрофотометричним методом [3].

Кількісне визначення кінінів проводилось біологічним методом з використанням рогу матки щура з використанням синтетичного брадикініну [3].

Дослідження коагуляційного гомеостазу у хворих виявили, що при гострому внутрішньосудинному гемолізі, викликаному лізисом власних еритроцитів або несумісних ізогенних еритроцитів, спостерігали розлади зсідання крові двофазного характеру. На початку гострого внутрішньосудинного гемолізу значно підвищувалася коагуляційна активність крові: скорочувався час рекальцифікації плазми, гепариновий час плазми, прискорювалось утворення тромбіну. Одночасно знижувалася кількість фібриногену в плазмі крові, кількість тромбоцитів і факторів тромбінового комплексу, що в умовах гіперкоагуляції є доказом використання їх в процесі ДВЗК. У деяких хворих скорочувався час фібринолізу. Через 4-6 діб від початку гострого гемолізу розвивалась фаза гіпокоагуляції: подовжувались час зсідання крові, час рекальцифікації плазми, порушувалось утворення ендogenous тромбoplastину, знижувалось утворення ендogenous тромбoplastину, вміст фібриногену перевищував норму.

Одночасно змінювалась і активність основних показників каллікрейн-кінінової системи (рис.1). В перші 4-5 годин від початку внутрішньосудинного гемолізу знижувались вміст кініногену, прекалікрейну, зменшувалась сумарна активність кініназу, повільно та швидко реагуючого інгібітора каллікрейна; збільшувались сумарний каллікрейн та вихідна протамінрозщеплююча активність. Такі ж зміни спостерігалися в фазі гіпокоагуляції (через 9-12 діб від початку внутрішньосудинного гемолізу).

Експериментальні досліди виявили, що введення гетерогенної крові теж викликало значні зміни функціонального стану зсідаючої системи крові.

Так, у кроликів зразу ж після введення гетерогенної крові значно скорочувався час рекальцифікації, час утворення згустка, зменшувалось хронометричне зсідання крові, скорочувалась загальна константа зсідання, збільшувався загальний індекс коагуляції, індекс тромбодинамічного потенціала, збільшувався кут α . Одночасно знижувалась максимальна амплітуда, збільшувалась специфічна константа коагуляції, константа синерезиса та зменшувалась

еластичність згустка. Ці зміни свідчать про нестачу фібриногена та тромбоцитів. Через 45 хвилин після трансфузії гетерогенної крові у кроликів зміни ТЕГ були аналогічними. В подальшому у кроликів наступала фаза гіпокоагуляції.

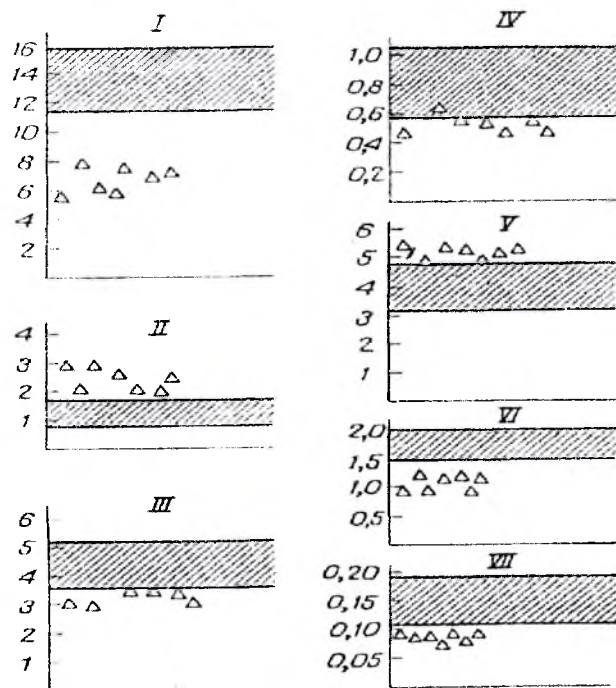


Рис. 1. Основні показники калікреїн-кінінової системи та вихідна протамінорозщеплююча активність плазми крові у хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом.

- I – прекаліккреїн (мкмоль аргініну / 100 мл / хв.);
- II – калікреїн (мкг брадикініна / 1 мл плазми);
- III – кініноген (в мкг брадикініна / 1 мл плазми);
- IV – кініназа (мкг брадикініна / мл / хв.);
- V – вихідна протамінорозщеплююча активність (в мкмоль аргініну / 100 мл / хв.);
- VI – VII – швидко та повільнореагуючий інгібітор калікреїна (ШІК та ПІК) (мкмоль аргініну / 100 мл / хв.).
- Трикутники – умовне позначення абсолютної величини відповідного показника у хворого.

У 7 собак з 15 зразу ж після введення гетерогенної крові спостерігали ознаки гіперкоагуляції: скорочувався час зсідання крові, час рекальцифікації плазми. Протромбінований час плазми не змінювався. Деяко прискорювалося утворення тромбіну, знижувався вміст фібриногену та підвищувалась фібринолітична активність крові, кількість тромбоцитів зменшувалась. Але вже через 45 хвилин після гетеротрансфузії коагулябельність крові різко знижувалась і залишалася на цьому рівні на протязі 90 хвилин і 24 години після гетеротрансфузії.

У 8 собак зразу ж після введення гетерогенної крові спостерігалася гіпокоагуляція: збільшувалися час зсідання крові, час рекальцифікації та гепариновий час плазми. Зменшувався вміст фібриногену та підвищувалась фібринолітична активність крові. Статистично достовірне збільшення протромбінового і гепаринового часу плазми утримувалося на протязі дослідження. Вміст фібриногену в плазмі крові та кількість тромбоцитів в/мкл були зниженими на протязі всього періоду дослідження. Фібриноліз залишався активним на протязі 24-х годин дослідження.

Через 24 години після гетеротрансфузії у собак даної групи коагуляційна здатність крові залишалася зниженою.

Введення собакам і кроликам фізіологічного розчину не викликало значних змін зі сторони коагуляційного гомеостазу.

Зразу ж після переливання гетерогенної крові у експериментальних тварин одночасно з активацією зсідання вміст кініногена знижувався з $4,45 \pm 0,12$ до $2,74 \pm 0,14$ мкг/мл. Вміст кініногена залишався на низькому рівні на 45,90-ій хвилині та через 24 години після переливання гетерогенної крові. Рівень неактивного попередника калікреїну – прекаліккреїну – знижувався зразу ж після гетеротрансфузії з $0,39 \pm 0,03$ до $0,12 \pm 0,01$ мкмоль аргініна/100 мл/хв і залишався зниженим на протязі 24 годин дослідження. Активність сумарного калікреїна підвищувалася з $1,43 \pm 0,02$ до $2,67 \pm 0,12$ мкг/мл. Через 45 хвилин після трансфузії активність кінінутворюючого ферменту збільшувалася і тільки через 90 хвилин активність калікреїна незначно знижувалась. Через 24 годин після переливання активність сумарного калікреїна перевищувала вихідні цифри. Безпосередньо після гетеротрансфузії активність кінінруйнуючих ферментів знижувалась з $1,18 \pm 0,03$ до $0,59 \pm 0,04$ мкг/мл/хв, через 45 хвилин після переливання активність кініназ знижувалась ще більше. Через 90 хвилин і 24 години після гетеротрансфузії в кроликів незначно збільшувалась активність кініназ, але порівняно з вихідними даними залишалася зниженою. Активність інгібітора калікреїна зразу ж після переливання

гетерогенної крові знижувалася з $0,059 \pm 0,0068$ до $0,026 \pm 0,0053$ мкмоль аргініна/100 мл/хв. І залишилась зниженою на протязі 24 годин досліду (рис.2А).

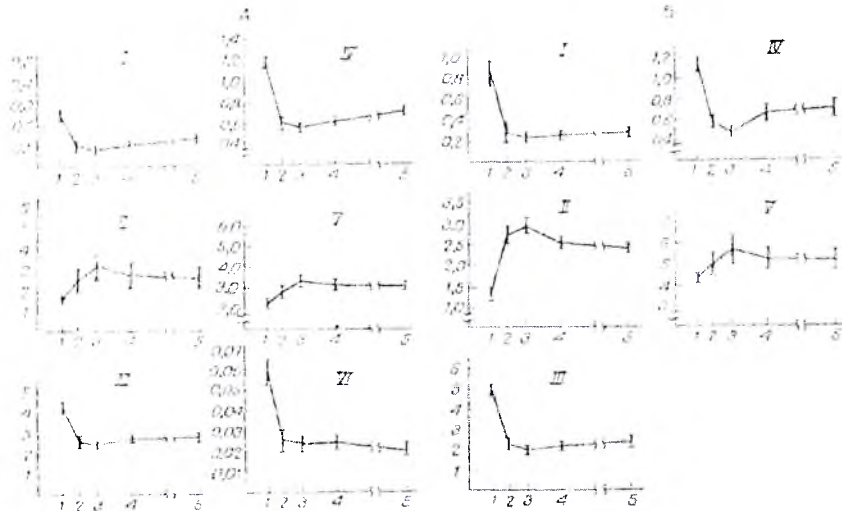


Рис. 2. Динаміка основних компонентів калікреїн-кінінової системи та вихідна протамінорозщеплююча активність плазми крові в кроликів (А) і у собак (Б) до переливання гетерогенної крові та в різні строки після нього.

I – прекалікреїн (в мкмоль аргініну/ 100 мл (хв.) і II – калікреїн (в мкг брадикініну на мл плазми); III – кініноген (в мкг брадикініну на мл плазми); IV – кініназа (в мкг брадикініну /мл (хв.); V – вихідна протамінорозщеплююча активність (в мкмоль аргініну/100 мл (хв.); VI – інгібітор калікреїна (в мкмоль аргініну/100 мл (хв.);

1 – до переливання; 2 – зразу після введення гетерогенної крові; 3, 4, 5 – відповідно через 45, 90 хв і 24 години після введення гетерогенної крові.

Безпосередньо після трансфузії гетерогенної крові вихідна протамінорозщеплююча активність збільшувалась з $2,29 \pm 0,11$ до $2,91 \pm 0,10$ мкмоль аргініна/100 мл/хв., а через 45 хв після трансфузії – до $3,31 \pm 0,29$ мкмоль/аргініна/100 мл/хв.. Через 90 хв. і 24 г після переливання гетерогенної крові цей показник незначно знижувався, хоч і через 24 г вихідна протамінорозщеплююча активність достовірно перевищувала вихідні цифри.

Зразу ж після гетеротрансфузії у собак вміст кініногена знижувалась з $4,74 \pm 0,19$ до $2,45 \pm 0,18$ мкг/мл, залишалась зниженою на протязі 24 г досліду. Активність кікінази знижувалась з $1,11 \pm 0,03$ до $0,54 \pm 0,04$ мкг/мл/хв.. Активність кікінурунующих ферментів залишалась зниженою до кінця експерименту. Активність сумарного калікреїна збільшувалась з $1,25 \pm 0,08$ до $2,74 \pm 0,19$ мкг/мл. Кініногеназна активність плазми крові була підвищеною на протязі всього досліду. Безпосередньо після гетеротрансфузії вихідна протамінорозщеплююча активність плазми крові підвищувалась з $3,73 \pm 0,28$ до $4,96 \pm 0,45$ мкмоль аргініна/100 мл/хв. та залишалась підвищеною через 45, 90 хв і 24 г після переливання (рис.2, Б).

Найнижчим вміст кініногена, прекалікреїна, сумарної активності кікінази і підвищення активності калікреїна, вихідної протамінорозщеплюючої активності спостерігалися через 45 хв. після трансфузії гетерогенної крові. Через 90 хв. і 24 г після переливання гетерогенної крові показники кініногена, прекалікреїна, сумарна активність кікінази дещо підвищувалися, а показники сумарного калікреїна, вихідної протамінорозщеплюючої активності незначно знижувались.

Зниження вмісту прекалікреїна – субстрату, з якого утворюється активний калікреїн, а також підвищення активності сумарного калікреїна є ознакою мобілізації кініногенезу як в першій так і в другій фазі ДВЗК. В даній ситуації активація калікреїна можлива як під впливом фактора Хагемана (в фазі гіперкоагуляції) так і під впливом плазміна (в фазі гіпокоагуляції), а також внаслідок ацидозу, який настає при таких станах.

Зниження кініногену у хворих і в експериментальних тварин з гострим внутрішньосудинним гемолізом в фазі гіперкоагуляції і в фазі гіпокоагуляції може спричинятися використанням його на утворення вазоактивних поліпептидів. Даний показник зменшується зразу ж після переливання гетерогенної крові, тому можливість зниження кініногену за рахунок зниженого його синтезу в печінці мало ймовірно. Зниження рівня кініногена зумовлено, ймовірно, підвищенням його споживанням.

Як в першій фазі ДВЗК, так і в другій фазі значно знижується активність кінінорунующих ферментів – кікінази, що може сприяти накопиченню вазоактивних поліпептидів і пролонгації їх дії. Зниження активності карбоксипептидази N зумовлене ацидозом, що виникає під час шоку, а також використанням ферменту на нейтралізацію продуктів деградації фібриногена, що утворюються під час ДВЗК. Крім того, при ацидозі стає активною ендопептидаза – фермент, що перетворює калікреїн в брадикінін.

Заслуговує на увагу знижена активність інгібітора калікреїна в кроликів, що сприяє гіперпродукції кінінів в циркулюючій крові. Зниження інгібітора калікреїна можна пояснити використанням його на нейтралізацію інших естераз (плазіна та тромбіна), що утворюються при ДВЗК.

Підвищення вихідної протамінрозщеплюючої активності може бути індикатором підвищеного утворення плазміну, тромбіну, калікреїну – трьох основних ферментів системи фібринолізу, зсідання та кініноутворення.

Отже, зміни коагуляційного гомеостазу при гострому внутрішньосудинному гемолізі є характерними для ДВЗК. В першій фазі ДВЗК активується калікреїн-кінінова система через фактор Хагемана і плазменний калікреїн, а в другій фазі – через плазмін і калікреїн. На ранніх етапах ДВЗК кінінова система забезпечує взаємозв'язок між тонусом судин і реологічним станом крові. Можна припустити, що активація кінінової системи, а також системи фібринолізу є захисною, саногенетичною реакцією організму. Вазоактивні поліпептиди, розширюючи судини, протидіють тромбоутворенню, а фібринолітична система забезпечує лізис згустка та сприяє реканалізації порушеного кровотоку, покращуючи кровопостачання тканини. В подальшому розвиток ДВЗК сприяє гіперпродукції кінінів, що викликає гіпотонію, підвищення проникливості капілярів, мікроциркуляторні розлади і, таким чином, поглиблює перебіг ДВЗК (розвиток фібринемболізму, морфологічні зміни в органах).

Отже, при гострому внутрішньосудинному гемолізі кінінова система може перетворитися з регуляторної системи в один із патогенетичних факторів розвитку ДВЗК. Утворюється “замкнуте коло”, тобто зміни в одній системі поглиблюють порушення в іншій. Результати проведених нами досліджень у хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом і спостереження над тваринами з експериментальним гострим внутрішньосудинним гемолізом є доказом функціональної єдності системи гемостазу і калікреїн-кінінової системи крові.

10.2. Калікреїн-кінінова система плазми крові при переливанні несумісної крові в умовах призначення гепарина

В умовах експериментального гетеротрансфузійного шоку спостерігається значне утворення кінінів [3].

В раніше проведених нами дослідах встановлено, що підвищення кініноутворюючої здатності плазми виявляється одразу після введення гетерокрові та утримується на протязі 24 годин після переливання. Ступінь активації

калікреїн-кінінової системи корелює з важкістю перебігу гетеротрансфузійного шоку. Зміни коагуляційного гомеостазу при цьому (ДВЗК синдром) руйнують регуляторні механізми в кініновій системі, позитивні фізіологічні ефекти кінінів в умовах їх гіперпродукції стають патологічними. Таким чином, між цими двома системами створюється своєрідне “замкнуте патологічне коло” на рівні мікроциркуляції [6].

Таке “патологічне коло” можна розірвати введенням відповідних антиактиваторів. Одним з таких препаратів є гепарин.

Мета дослідження – вплив гепарина на стан калікреїн-кінінової системи та його ефективність в умовах несумісної гемотрансфузії в експерименті.

Експерименти проводились на 36 дорослих кроликах масою 1,8 – 2,5 кг і на 25 собаках масою 20 – 25 кг, яким вводили гетерогенну кров на фоні попереднього введення гепарина.

Гепарин розводили в фізіологічному розчині та вводили довенно шприцом на протязі 5 – 7 хв. з розрахунку 3 мг/кг маси тварини. Через 20 хвилин після введення гепарина починали довенну трансфузію гетерогенної (людської) крові з розрахунку 10 мл/кг маси тварини.

Кров на дослідження забирали до введення, зразу після введення гепарина, зразу ж після введення гетерокрові, через 45, 90 хвилин і через 24 години після введення гетерокрові.

Порівнювали результати визначення окремих компонентів кінінової системи плазми крові у тварин, які отримали гепарин (I група) та тих, що не отримали гепарина (II група) та вираховували p_1 і p_2 відповідно.

Показники калікреїн-кінінової системи, що характеризують основні етапи кініногенезу та розпаду вазоактивних поліпептидів, визначали в плазмі крові [3].

Визначали такі показники калікреїн-кінінової системи:

- рівень кініногена, за яким можна судити про ступінь звільнення брадикініну з неактивного попередника кінінів;
- рівень сумарного калікреїна в якості кініногеназної активності плазми крові. Це циркулюючий в незначній кількості активний калікреїн, прекалікреїн і комплекс інгібітора з калікреїном;
- вміст прекалікреїна, інгібіторів калікреїна та вихідної протамінрозщеплюючої активності плазми крові. Остання – це сумарна активність плазміна, калікреїна, тромбіна, трипсина, активована форма фактора XII та інших протеаз, а також комплексів цих ферментів з α_2 -макрोगлобуліном;

– сумарну активність кініназ (карбоксипептидази і пептидилдіпептидази, ферментів, що руйнують вазоактивні поліпептиди).

З метою уникнення значних змін в концентрації білка, характерних для гетеротрансфузійного шоку, показники кінінової системи вираховували на 1 мг сумарного білка плазми крові. Загальний білок плазми крові визначали рефрактометричним методом [3].

Кількісно визначали кініни біологічним методом на ізольованому розі матки щура з використанням синтетичного брадикініна фірми “Reanal” як стандарту [3].

Крім того, у всіх тварин спостерігали за загальною реакцією після введення гетерокрові, а також порівнювали летальність у гепаринізованих тварин (I група) та у тварин, які не отримували гепарин (II група).

Після введення гетерокрові у 32 % гепаринізованих кроликів розвинулась посттрансфузійна реакція (у кроликів II групи – у 67 %). Летальність в I групі складала 21%, в II – 40%.

Дослідження показників кінінової системи плазми крові у кроликів виявило, що безпосередньо після введення гепарина дещо знижувалася вихідна протамінорозщеплююча активність, а також активність сумарного калікреїна ($p_2 = 0,2$). Вміст інших компонентів кінінової системи суттєво не змінювався (рис.1).

Вміст кініногена зразу ж після гетеротрансфузії знижувався, як в першій, так і в другій групі, але в гепаринізованих тварин зниження кініногена було не таким суттєвим ($p_2 = 0,01$). Через 90 хвилин після трансфузії гетерокрові в I групі спостерігалось підвищення даного показника. Через 24 години у гепаринізованих кроликів вміст кініногена майже нормалізувався ($p_1 = 0,1$), тоді, як в другій групі кроликів даний показник залишався на низькому рівні впродовж усього експерименту ($p_2 = 0,01$) (рис.1).

Гепарин мав гальмівний вплив на вихідну протамінорозщеплюючу активність плазми крові. Так, в I групі кроликів зразу ж після введення гетерокрові, через 45, 90 хвилин і 24 години після трансфузії вихідна протамінорозщеплююча активність підвищувалась незначно, і ці зміни були статистично недостовірними. У кроликів, які не отримували гепарина, вихідна протамінорозщеплююча активність значно перевищувала вихідні показники на протязі всього періоду дослідження (рис.1).

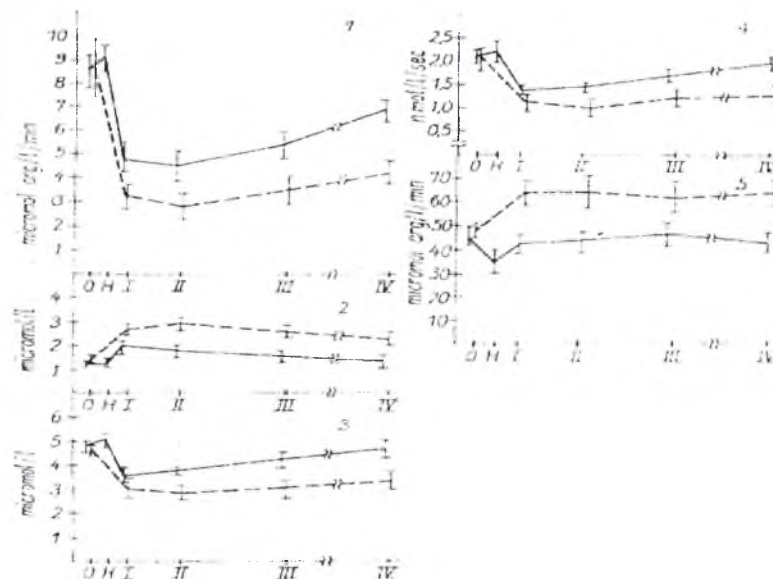


Рис.1. Динаміка показників кінінової системи плазми крові у кроликів, яким попередньо вводили гепарин (суцільна лінія) та яким не вводили гепарину (штрихова лінія) в різні терміни після трансфузії гетерокрові.

1. Прекалікреїн (мікромоль аргініну / літр плазми / хвилину);
 2. Загальний калікреїн (мікромоль брадикініну / літр плазми);
 3. Кініноген (мікромоль брадикініну / літр плазми);
 4. Загальна кініназа (мікромоль брадикініну / літр плазми / секунду);
 5. Вихідна протамінорозщеплююча активність (мікромоль аргініну / літр плазми / хвилину);
 6. Інгібітор калікреїну (мікромоль аргініну / літр плазми / хвилину);
- О – до введення;
 Н – зразу після введення гепарину;
 I – зразу після гетеротрансфузії;
 II – 45 хвилин після гетеротрансфузії;
 III – 90 хвилин після гетеротрансфузії;
 IV – 24 години після гетеротрансфузії.

Вміст прекалікреїна у гепаринізованих кроликів знижувався з $4,4 \pm 0,5$ мкМоль аргініна/мл плазми/хв. до $2,7 \pm 0,3$ мкМоль аргініна/мл плазми/хв. ($p_1=0,05$) і

залишався зниженим через 45 і 90 хвилин після гетеротрансфузії ($p_1=0,02$ і $0,05$ відповідно), але споживання прекалікрейна було меншим, ніж у тварин, які не отримували гепарина ($p_2=0,01$), через 24 години після гетеротрансфузії у гепаринізованих кроликів спостерігалась значна тенденція до нормалізації даного показника ($p_1=0,1$). В другій групі кроликів вміст прекалікрейна був стабільно низьким на протязі всього дослідження ($p_2=0,01$) (рис.1).

Сумарний каллікреїн підвищувався зразу ж після введення гетерокрові гепаринізованим тваринам з $1,45 \pm 0,04$ мкг/мл до $2,08 \pm 0,10$ мкг/мл плазми ($p_1=0,01$) та залишався приблизно на такому ж рівні через 45 і 90 хвилин після трансфузії ($p_2=0,01$). Через 24 години в цій групі кроликів спостерігалась тенденція до нормалізації даного показника. В другій групі тварин сумарний каллікреїн залишався підвищеним на протязі всього спостереження ($p_2=0,01$) (рис.1).

У гепаринізованих кроликів інгібітор каллікрейна знижувався зразу ж після трансфузії гетерокрові, через 45 і 90 хвилин, а також через 24 години після гетеротрансфузії, але ці зміни були статистично недостовірними. У не гепаринізованих тварин активність інгібіторів каллікрейна була зниженою на протязі 24 годин після гетеротрансфузії ($0,02 \leq p_2 \leq 0,3$) (рис.1).

Сумарна активність кініназ у тварин I групи зразу ж після гетеротрансфузії знижувалася з $1,19 \pm 0,04$ мкг/мл/хв. до $0,86 \pm 0,04$ мкг/мл/хв. та залишалась зниженою через 45 і 90 хвилин після гетеротрансфузії. Через 24 години активність кінінруйнуючих ферментів мала тенденцію до нормалізації (рис.1).

Показники кінінової системи крові у гепаринізованих собак (I група) та негепаринізованих собак (II група) вивчали до переливання та після переливання гетерогенної крові (рис.2).

Безпосередньо після введення гепарина вміст основних компонентів кінінової систем суттєво не змінювався, за виключенням зниження вихідної протамінрозщеплюючої активності плазми крові ($p=0,05$) (рис.2).

Зразу ж після гетеротрансфузії вміст кініногена знижувався як в першій, так і в другій групі тварин, але у гепаринізованих собак зниження даного показника було не таким явним ($p_2=0,01$). Необхідно зауважити, що у собак I групи через 45 хвилин після гетеротрансфузії вміст кініногена стабілізувався, тоді як у негепаринізованих собак вміст неактивного попередника кінінів продовжував знижуватися ($p_2=0,01$).

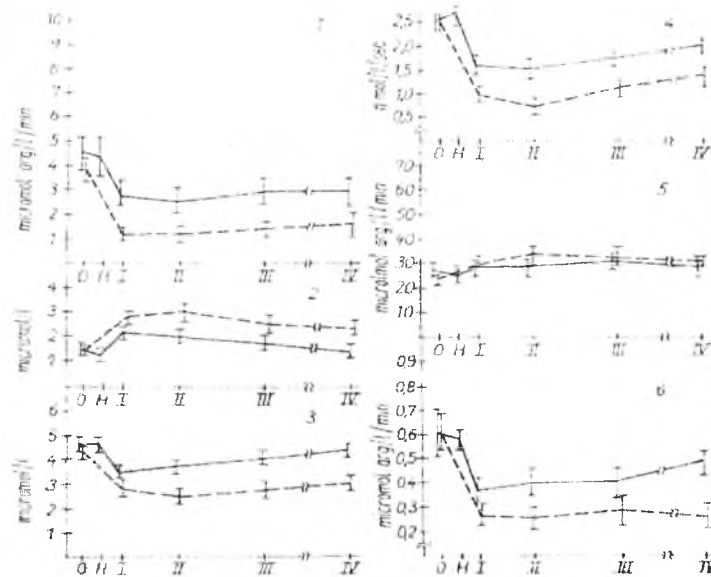


Рис. 2. Динаміка показників кінінової системи плазми крові у собак, яким попередньо вводили гепарин (суцільна лінія) та яким не вводили гепарину (штрихова лінія) в різні терміни після трансфузії гетерокрові.

1. Прекалікреїн (мікромоль аргініну / літр плазми / хвилину);
 2. Загальний каллікреїн (мікромоль брадикініну / літр плазми);
 3. Кініноген (мікромоль брадикініну / літр плазми);
 4. Загальна кініназа (мікромоль брадикініну / літр плазми / секунду);
 5. Вихідна протамінрозщеплююча активність (мікромоль аргініну / літр плазми / хвилину);
 6. Інгібітор каллікрейну (мікромоль аргініну / літр плазми / хвилину);
- О – до введення;
 Н – зразу після введення гепарину;
 I – зразу після гетеротрансфузії;
 II – 45 хвилин після гетеротрансфузії;
 III – 90 хвилин після гетеротрансфузії;
 IV – 24 години після гетеротрансфузії.

У тварин першої групи уже через 90 хвилин після гетеротрансфузії спостерігалась тенденція до підвищення, а через 24 години вміст кініногена нормалізувався. У негепаринізованих тварин вміст кініногена був низьким на протязі всього експерименту ($p_2=0,01$) (рис.2).

Гепарин мав гальмівний вплив на вихідну протамінрозщеплюючу активність плазми крові. В I групі собак вихідна протамінрозщеплююча активність плазми була незначно зниженою порівняно з вихідними даними на протязі всього періоду дослідження ($p_1 > 0,05$). У негепаринізованих собак даний показник залишався підвищеним і через 24 години після гетеротрансфузії ($0,1 \leq p_2 \leq 0,2$) (рис.2).

Зразу після гетеротрансфузії вміст прекаллікреїна знижувався в обох групах собак, але зниження вазоактивного попередника каллікреїна у гепаринізованих собак було меншим, ніж у собак другої групи. Через 45 і 90 хвилин після переливання крові людини у тварин I групи вміст прекаллікреїна в плазмі крові був значно вищим, ніж у собак, які не отримували гепарина ($p_2=0,05$ і $0,01$ відповідно). Через 24 години після гетеротрансфузії у гепаринізованих собак спостерігалась тенденція до нормалізації даного показника, а у собак II групи даний показник утримувався стабільно на низькому рівні до кінця експерименту ($p_1=0,02$, а $p_2=0,01$) (рис.2).

В I групі собак зразу ж після гетеротрансфузії сумарний каллікреїн підвищувався з $1,28 \pm 0,07$ мкг/мл до $2,82 \pm 0,17$ мкг/мл ($p_1=0,01$). У негепаринізованих тварин активність каллікреїна в цей період часу була вищою. Але вже через 45 хвилин після введення людської крові у гепаринізованих тварин активність каллікреїна в цей період була нижчою. Через 45 хвилин після введення людської крові у гепаринізованих тварин сумарний прекаллікреїн знижувався. Через 24 години після введення гетерокрові даний показник був близьким до вихідних величин ($p_1=0,2$), а у негепаринізованих тварин сумарний каллікреїн був підвищеним на протязі 24 годин досліду ($p_2=0,1$) (рис.2).

У гепаринізованих собак сумарна активність кінінруйнуючих ферментів зразу ж після введення гетерокрові знижувалася з $1,00 \pm 0,05$ мкг/мл/хв. до $0,60 \pm 0,04$ мкг/мл/хв. та залишалась зниженою через 45 і 90 хвилин після гетеротрансфузії ($p_1=0,01$). Через 24 години в цій групі собак активність кініназ була близькою до вихідних цифр. В II групі тварин зниження активності кініназ спостерігалось на протязі всього експеримента, було значним і через 24 години даний показник не нормалізувався ($0,01 \leq p_2 \leq 0,05$).

Аналогічними були зміни питомої активності основних показників кінінової системи та вихідної протамінрозщеплюючої активності у гепаринізованих собак після переливання крові людини.

Пристаючи до обговорення отриманих результатів, необхідно підкреслити, що гетеротрансфузійний шок має важкий перебіг та високу летальність. В комплексному лікуванні шока використовується гепарин, але як даний препарат впливає на показники кінінової системи, висвітлено недостатньо [6].

Аналіз експериментальних даних показав, що у гепаринізованих тварин на фоні незначних коливань вихідної протамінрозщеплюючої активності плазми крові, а також інгібіторів каллікреїна в різний період після гетеротрансфузії виявлено незначне зниження кініногена, прекаллікреїна, активності кініназ, а також підвищення сумарного каллікреїна порівняно з тваринами, які не отримували гепарина.

Отже, можна констатувати, що попереднє введення гепарина тваринам до трансфузії гетерокрові гальмує активність ферментів, що беруть участь в утворенні вазоактивних поліпептидів та сприяє збереженню одного з регуляторних механізмів кінінової системи – інгібітора каллікреїна. Введення гепарина експериментальним тваринам перед гетеротрансфузією зменшує летальність, прояви посттрансфузійних реакцій, що поєднується з помірною активацією кінінової системи.

Помірне зниження рівня попередника каллікреїна у гепаринізованих тварин порівняно з негепаринізованими тваринами схиляє до думки, що гепарин може гальмувати активацію прекаллікреїна. Відсутність повного гальмування активності прекаллікреїна при гострому внутрішньосудинному гемолізі в умовах гепаринізації, можливо, пов'язане з тим, що гепарин не впливає на залежну від фактора Хагемана активацію прекаллікреїна.

Враховуючи дані літератури, що гепарин є сильним інгібітором каллікреїна [4, 6], а також потенціює інгібіторний ефект C-1 інгібітора та антитромбіна III на каллікреїн [6], можна вважати, що зниження сумарного каллікреїна при введенні гетерокрові на фоні гепаринізації пов'язане саме з цією здатністю гепарина.

Незначні зміни вихідної протамінрозщеплюючої активності плазми крові при експериментальному введенні крові у тварин, які отримали гепарин, є доказом того, що даний препарат гальмує активність каллікреїна, плазміна, тромбіна, та фактора Хагемана.

Необхідно також враховувати прямий вплив гепарина на брадикінін, що зупиняє гіперкінінемію при введенні гетерокрові. Так, сильний аніонний заряд гепарина нейтралізує брадикінін і таким чином попереджує гіперкінінемію.

Можливо, не таке значне зниження активності інгібітора калікреїна та активності кініназу у тварин, які отримали попередньо гепарин, в порівнянні з тваринами, які його не отримали, пов'язано з меншим використанням ферментів, і, таким чином, підтримується позитивний баланс кінінової системи. Заслугує уваги той факт, що повного гальмування активності прекалікреїна при експериментальному введенні тваринам гетерокрові в умовах гепаринізації ми не спостерігали.

Отже, ефективність гепарина при трансфузії гетерогенної крові не може бути зумовлена тільки антикініною дією, тому що цей препарат гальмує ще й інші біологічні системи, відповідальні за патогенез гетеротрансфузійного шоку.

Таким чином, результати досліджень є експериментальним обґрунтуванням використання гепарину, що блокує гіперпродукцію вазоактивних поліпептидів у хворих гемотрансфузійним шоком.

10.3. Калікреїн–кінінова система плазми крові у хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом на фоні лікування з включенням гепарину

Гострий внутрішньосудинний гемоліз зустрічається при переливанні несумісної крові, отруєнні гемолітичними отрутами, після прийому деяких лікарських препаратів, при отруєнні оцтовою кислотою та септичних ускладненнях після абортів. Внутрішньосудинний гемоліз має важкий перебіг та високу летальність, тому вивчення патогенезу його ускладнень продовжує цікавити клініцистів і теоретиків.

В багатьох дослідженнях встановлено, що провідною ланкою в патогенезі ускладнень внутрішньосудинного гемолізу є ДВЗК [6].

Вивчені коагуляційні аспекти внутрішньосудинного гемолізу, але зв'язок системи зсідання і фібринолізу крові з іншими системами, які забезпечують гемодинамічну рівновагу в організмі, зокрема, з калікреїн–кініноювою системою, вивчені недостатньо. Адже калікреїн–кінінова система є фізіологічним посередником зсідаючої та фібринолітичної систем крові. Так, калікреїн (головний кіноутворюючий фермент), фактор Хагемана (фактор XII зсідання крові) здійснюють регуляторне перемикання процесів кініно-, плазміно-,

тромбоутворення, а так званий “калікреїновий міст” між факторами XII і VII зсідання крові – взаємозв'язок між внутрішнім і зовнішнім механізмами зсідання крові. Враховуючи функціональний зв'язок кінінової системи з системою зсідання і фібринолізу, логічно передбачити, що і кінінова система відіграє певну роль в розвитку ускладнень внутрішньосудинного гемолізу.

Отже, вивчення та дослідження кінінової системи в генезі пост гемолітичних розладів сприятиме розробленню раціональної терапії даних хворих. В лікуванні ДВЗК використовується гепарин. Вплив гепарину на показники кінінової системи при внутрішньосудинному гемолізі висвітлені в літературі недостатньо.

Під нашим спостереженням знаходились 24 хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом (7 чоловіків і 17 жінок). Вік хворих коливався від 22 до 60 років.

У 7 хворих гострий внутрішньосудинний гемоліз розвинувся на ґрунті несумісної гемотрансфузії, у 5 – після прийому сульфамідних препаратів або отруєння гемолітичними отрутами, у 3 – при отруєнні оцтовою кислотою, у 1 – причина гострого внутрішньосудинного гемолізу не виявлена, у 1 хворого раком шлунка гемоліз розвинувся під час резекції шлунка, у 5 – в результаті позалікарняного абортів, у 1 діагностована внутрішньоутробна загибель плода, у 1 був гемолітикоуремічний синдром.

Функціональний стан зсідання крові оцінювали за тестами коаулограми, а також утворенням тромбіна.

Показники калікреїн–кінінової системи, що відображають основні етапи кініногенезу та розпаду вазоактивних поліпептидів, визначали в плазмі крові.

Контролем була група з 20 здорових осіб – донорів.

Хворі поступали в стаціонар і були обстеженими в різні строки після трансфузії або від початку гемоліза, тому не було можливості зробити статистичний аналіз. Кожний випадок аналізувався індивідуально.

Як видно з досліджень, в перші години після початку гострого внутрішньосудинного гемолізу спостерігалось підвищення коагуляційної

активності крові: час зсідання крові коливався в межах 1,5 – 3,5 хв, час рекальцифікації плазми – 2-5 хв, тромбін утворився на 2-5 хв, його активність складала 5-10 с. Одночасно спостерігали подовження тромбінового часу плазми (17-21 хв), зниження вмісту фібриногену (1,47-2,47 мг/мл) та прискорення часу фібринолізу (160-190 хв).

Але вже через 6 год та пізніше після початку гострого внутрішньосудинного гемолізу коагуляційна активність крові суттєво знижувалася: час зсідання крові коливався в межах 6-12 хв, час рекальцифікації плазми – до 390 с., тромбін утворювався на 5-9 хв, його активність становила 10-37 с.; протромбіновий час плазми коливався від 14 до 25 с., поступово відновлювався вміст фібриногену, а через 72 год. та пізніше вміст фібриногена в більшості хворих перевищував норму.

Таким чином, гострий внутрішньосудинний гемоліз різного генезу характеризувався фазним порушенням коагуляційного гемостазу: зміною гіперкоагуляції на фазу гіпокоагуляції. Зміни показників зсідання свідчать про ДВЗК.

У хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом паралельно з коагуляційними змінами спостерігались значні зміни в кініновій системі. Так, у пацієнтів, які поступили в стаціонар на протязі першої доби після початку гострого внутрішньосудинного гемолізу, спостерігалось порівняно з нормою зниження вмісту в плазмі крові кініногена (2,94-3,02 мкг брадикініна / мл), прекаллікреїна (5,25-5,61 мкмоль аргініна / 100 мл / хв.), сумарної активності кініназу (0,57-0,63 мкг брадикініна / мл / хв.), ШІК (0,92-0,96 мкмоль аргініна / 100 мл / хв.), ПІК (0,08-0,09 мкмоль аргініна / 100 мл / хв.), а також збільшення активності сумарного каллікреїну (2,26-2,83 мкмоль аргініна / 100 мл / хв.), вихідної протамінорозщеплюючої активності (5,37-5,55 мкмоль аргініну / 100 мл / хв.).

У хворих, які поступили в стаціонар через 4-12 діб після початку внутрішньосудинного гемолізу, зміни зі сторони кінінової системи були аналогічними, але не такими вираженими порівняно з показниками, що спосте-

рігалися в ранні терміни спостереження. Так, вміст кініногена коливався в межах 3,07-3,50 мкг брадикініна / мл, прекаллікреїна – 5,85-7,38 мкмоль аргініна / 100 мл / хв., активність каллікреїна – 2,07-2,45 мкг брадикініна / мл, вихідна протамінорозщеплююча активність плазми крові – 4,88-5,25 мкмоль аргініна / 100 мл / хв. активність ПІК та ШІК були зниженими незалежно від терміну спостереження.

Семеро хворих отримали в складі комплексної терапії гепарин на протязі 7-10 днів в добовій дозі 15000 ОД довенно капельно. Кров на дослідження забирали в момент поступлення хворого в стаціонар та по закінченню гепаринотерапії.

На протязі гепаринотерапії у пацієнтів подовжувався час зсідання крові, час рекальцифікації плазми, протромбіновий час плазми та сироватки, сповільнювалось утворення ендogenous тромбoplastина, зменшувалася його активність. На момент виписки хворих показники кінінової системи мали тенденцію до нормалізації (табл.1).

Як видно з даних таблиці, комплексне лікування гострого внутрішньосудинного гемолізу з додаванням гепарина впливало на активність основних показників кінінової системи. Так, під впливом лікування збільшувався вміст кініногена, прекаллікреїна, зменшувалася вихідна протамінорозщеплююча активність каллікреїна, а також підвищувалась сумарна активність кініназу і активність повільно та швидко реагуючих інгібіторів каллікреїна (ПІК та ШІК).

Таким чином, при гострому внутрішньосудинному гемолізі різного генезу (лізис власних еритроцитів або несумісних еритроцитів) спостерігаються значні зміни в каллікреїн-кініновій системі. Зниження вмісту кініногена, прекаллікреїну, сумарної активності кініназу, повільно- та швидкореагуючого інгібіторів каллікреїна, а також підвищення вмісту сумарного каллікреїну та вихідної протамінорозщеплюючої активності в першу добу від початку внутрішньосудинного гемолізу свідчать про активацію кінінової системи. Такі зміни утримуються на протязі 12 діб внутрішньосудинного гемолізу, але активація кінінової системи була слабшою.

Яка роль кінінової системи при внутрішньосудинному гемолізі? Можливо, на ранніх стадіях внутрішньосудинного гемолізу активація кінінової системи, аналогічно активації фібринолітичної системи, є захисною реакцією на ДВЗК. Вазоділятаторний ефект брадикініна, забезпечуючи функціональну рівновагу між тонусом судин і реологічним станом крові, а також активація фібринолізу певним чином затримують розвиток ДВЗК, покращуючи мікроциркуляцію та кровопостачання тканин.

Розвиток внутрішньосудинного гемолізу та прогресування ДВЗК, зокрема, активований тромбін і плазмін викликають “поломку” регуляторних механізмів в кініновій системі, сприяючи тому, що фізіологічні ефекти кінінів трансформуються в патологічні. Проведені дослідження показали, що у хворих внутрішньосудинним гемолізом спостерігається виснаження активності кініназ та зменшення інгібіторної активності плазми крові. Такий “зрив” в біохімічній регуляції кінінів визначає, на наш погляд, можливу роль вазоактивних поліпептидів в генезі ускладнень внутрішньосудинного гемолізу. Тривала гіперкінінемія може викликати підвищення проникливості капілярів і мікроциркулярні розлади, погіршуючи перебіг ДВЗК та сприяючи розвитку морфологічних змін в органах. Отже, створюється своєрідне “замкнене” коло.

Під впливом гепарину у хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом спостерігалось значне зниження кініноутворюючої здатності плазми крові, деяка тенденція до нормалізації біохімічної регуляції вазоактивних поліпептидів.

Таким чином, лікування гепарином хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом знижує коагуляційну активність крові та значно гальмує активацію кінінової системи. Отже, гепарин, крім антитромбінової дії, інгібує активність калікреїну, розриває “патологічне коло” при гострому внутрішньосудинному гемолізі.

Таблиця 1
Показники кінінової системи плазми крові у хворих гострим внутрішньосудинним гемолізом при поступленні в стаціонар і після лікування гепарином

Хворий	Прекалікреїн, мкмоль / 100 мл / хв		Калікреїн, мкг		Брадикінін / мл		Кінін аза / мкг		Брадикінін / мл		Вихідна дія активність, мкмоль артіна / 100 мл / хв		Швидкореагуючий інгібітор калікреїна, мкмоль артіна / 100 мл / хв		Повільнореагуючий інгібітор калікреїна, мкмоль артіна / 100 мл / хв	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Л.	5,25	9,33	2,83	1,60	2,94	4,12	0,57	0,74	4,88	5,55	4,88	0,92	1,50	0,09	0,17	0,16
Т-е	6,82	10,12	2,26	1,77	3,07	3,92	0,70	0,75	4,45	4,88	4,45	1,21	1,49	0,08	0,13	0,16
К.	5,61	9,21	2,83	2,28	3,02	3,84	0,63	0,73	4,88	5,37	4,88	0,96	1,20	0,08	0,13	0,16
Д.	5,85	9,76	2,62	2,00	3,44	3,84	0,63	0,80	4,70	5,25	4,70	1,84	1,42	0,06	0,16	0,16
Ш-д	7,38	10,55	2,07	1,69	3,45	3,95	0,51	0,83	4,33	4,88	4,33	1,28	1,53	0,09	0,17	0,17
Т-о	6,35	10,25	2,05	1,77	3,30	4,00	0,61	0,88	4,33	5,00	4,33	0,99	1,59	0,07	0,15	0,15
Ш-ль	6,29	9,21	2,45	1,80	3,38	4,09	0,54	0,80	4,45	5,12	4,45	1,07	1,42	0,08	0,18	0,18

10.4. Вилив попереднього введення контрикала на кінінову та зсідаючу системи крові при гострому внутрішньосудинному гемолізі, викликаному переливанням гетерокрові

Враховуючи інгібуючий вплив контрикалу на деякі ферментні системи, ми поставили перед собою завдання вивчити вплив попереднього введення контрикала на кінінову систему плазми крові, зсідання крові та артеріальний тиск при гострому внутрішньосудинному гемолізі в експерименті.

Досліди проведені на 15 дорослих кроликах масою 1,7-2,7 кг і 10 собаках масою 19-26 кг. Контрикал вводили з розрахунку 20000 АТр 0/кг маси тварини. Через 20 хвилин після введення контрикала розпочинали довенну трансфузію гетерогенної людської крові.

У 10 собаках в умовах гострого досліджу вивчали зміни зі сторони артеріального тиску та дихання під час введення гетерокрові, а також в різний відтинок часу після їх введення на фоні попереднього вливання контрикала.

Кров на дослідження показників кінінової та зсідаючої систем крові забирали до введення, зразу ж після вливання контрикала, зразу після введення гетерокрові, через 45, 90 хвилин і через 24 години.

Проводився порівняльний аналіз показників кінінової ситеми і коагуляційного гомеостазу, артеріального тиску та дихання у експериментальних тварин, які отримали контрикал (перша група) і у тих, що його не отримали (друга група) в різний термін після введення гетерокрові. Виравовувався показник p_1 – в порівнянні з вихідними даними і p_2 – між першою та другою групами тварин.

У чотирьох кроликів зразу після введення гетерокрові появилися судоми, задишка, ціаноз, колапс, були самовільний сечопуск, дефекація. Один кролик загинув через 30 хвилин після переливання гетерокрові, один кролик – через 60 хвилин після трансфузії. Стан решти кроликів через 10-15 хвилин після трансфузії покращився. Один кролик загинув через 24 години після трансфузії.

Переливання гетерокрові на фоні попереднього введення контрикала кролики переносили легше. Трансфузійна реакція розвинулась у 26% кроликів (у кроликів, які не отримали контрикала – в 45% випадків). Летальність в першій групі кроликів була 20%, в другій – 27%.

Зразу ж після введення гетерокрові у кроликів, які отримали контрикал, подовжувався час утворення згустка “к” ($p_1=0,02$), збільшувалась специфічна константа коагуляції “с”, константа синерезису згустка “s”, загальна константа зсідання “Т”. Одночасно зменшувалась максимальна амплітуда “ma” ($p_1=0,05$),

індекс тромбодинамічного потенціала ($p_1=0,1$), загальний індекс коагуляції j ($p_1=0,02$). Через 45, 90 хвилин після гетеротрансфузії утримувалась незначна гіпокоагуляція. Через 24 години після введення людської крові показники тромбоеластограми нормалізувалися.

Зразу ж після введення контрикала у кроликів незначно понижувалась вихідна протамінрозщеплююча активність, коливання інших компонентів кінінової системи були близькими до вихідних даних.

Безпосередньо після гетеротрансфузії вміст кініногена знижувався як в першій, так і в другій групі кроликів, але у тварин, які отримали контрикал, зниження кініногена було незначним ($p_2=0,01$). Через 90 хвилин після трансфузії вміст кініногена дещо підвищувався, а через 24 години після трансфузії цей показник був близьким до вихідних даних ($p_1=0,1$). В групі кроликів, які не отримали контрикала, на протязі всього періоду дослідження вміст кініногена був зниженим ($p_2=0,01$). Аналогічними були зміни питомого вмісту кініногена у відповідних одиницях на мг сумарного білка. Необхідно зауважити, що різниця вмісту кініногена в першій і другій групах тварин на протязі 90 хвилин після гетеротрансфузії була незначною ($0,1 \leq p_2 \leq 0,2$). Тільки через 24 години після переливання гетерогенної крові в першій групі питома активність кініногена нормалізувалася, а в другій групі кроликів залишалася на попередньому низькому рівні ($p_2=0,01$).

Вміст прекаллікреїну знижувався зразу ж після трансфузії гетерокрові в першій групі кроликів до $0,21 \pm 0,01$ мкМоль аргініна /100 мл плазми/хвилину та залишався зниженим і через 45 хвилин після переливання. Через 90 хвилин після гетеротрансфузії зниження прекаллікреїну у відповідних одиницях на мг білка було статистично недостовірним. У кроликів, які не отримали контрикала, вміст неактивного попередника каллікреїна та його питома активність залишались зниженими на протязі 24 годин після гетеротрансфузії ($p_2 < 0,05$).

У кроликів першої групи зразу ж після введення гетерогенної крові сумарний каллікреїн підвищувався до $1,96 \pm 0,07$ мкг/мл. Активність головного кініноутворюючого фермента була підвищеною через 45, 90 хвилин після трансфузії.

Заслуговує на увагу той факт, що в першій групі кроликів, які отримали контрикал, порівняно з другою групою, яка його не отримала, підвищення сумарного каллікреїна було не таким значним ($p_2=0,01$). Через 24 години після переливання гетерокрові в першій групі кроликів сумарний каллікреїн мав тенденцію до зниження. В другій групі активність сумарного каллікреїна значно перевищувала вихідні показники на протязі всього періоду дослідження

($p_2=0,01$). Аналогічними були зміни сумарного каллікреїна в відповідних одиницях на мг сумарного білка ($0,05 \geq p_2 \geq 0,01$).

Безпосередньо після гетеротрансфузії, а також через 45 хвилин після переливання гетерокрові інгібітор каллікреїна знижувався в обох групах кроликів, але у тварин, які не отримали контрикал, рівень інгібітора каллікреїна був нижчим ($0,2 \geq p_2 \geq 0,1$). Через 90 хвилин після гетеротрансфузії в першій групі кроликів зниження інгібітора каллікреїна було вже статистично недостовірним, а у кроликів, які не отримали контрикала, активність інгібітора залишалася зниженою через 90 хвилин і через 24 години після переливання гетерогенної крові ($0,05 \geq p_2 \geq 0,01$).

У кроликів, які отримали контрикал, коливання вихідної протамінрозщеплюючої активності на протязі всього періоду досліду були близькими до вихідних даних ($p_1 > 0,05$), а у тварин другої групи даний показник залишався підвищеним на протязі 24 годин спостереження ($p_2=0,01$).

Сумарна активність кініназ зразу після гетеротрансфузії і на протязі всього спостереження була зниженою в обох групах кроликів, але в першій групі зниження кінінруйнуючих ферментів було не таким значним ($p_2=0,01$). Динаміка змін питомої активності кініназ характеризувалася такими особливостями: сумарна активність кінінруйнуючих ферментів безпосередньо після переливання гетерогенної крові знижувалася майже до однакового рівня, як в першій, так і в другій групі кроликів ($p_2=0,3$). В подальшому, у кроликів, які не отримали контрикалу, активність кініназ залишалася зниженою на протязі 24 годин ($0,1 \geq p_2 \geq 0,01$). У кроликів першої групи уже через 90 хвилин після гетеротрансфузії зниження питомої активності кінінруйнуючих ферментів було статистично недостовірним ($p_1=0,1$) і через 24 години після переливання гетерогенної крові даний показник нормалізувався (в відповідних одиницях на мг білка).

Проведено 10 експериментів на собаках, яким вводили гетерогенну (людську) кров на фоні попереднього вливання контрикала. Всі собаки переносили введення контрикала добре.

Введення людської крові на фоні попереднього вливання контрикала викликало невелику задишку, збудження тварин. Стан собак через 1,5-2 години після гетеротрансфузії поступово покращувався. Шокова реакція у собак, які отримали контрикал була менш вираженою. Всі собаки вижили.

Кімограми собак, які отримали контрикал, характеризувались наступним. У однієї собаки коливання артеріального тиску були близькими до вихідних даних на протязі всього періоду трансфузії гетерокрові. У решти собак

утримувалася гіпотензія (40-90/35-80 мм рт.ст.) на протязі від 8 до 18 хвилин. В першій і другій групах тварин після періода гіпотензії артеріальний тиск мав тенденцію до підвищення.

Зразу після введення контрикала максимальний і мінімальний артеріальний тиск і частота дихання суттєво не змінювалися. Після введення 1/8-1/4 дози гетерокрові артеріальний тиск знижувався, а частота дихання збільшувалася в обох групах тварин, але в групі тварин, які не отримали контрикал, зниження тиску та збільшення частоти дихання були значнішими ($p_2=0,1, 0,2$ і $0,01$ відповідно). Після трансфузії $\frac{1}{2}$ дози і після трансфузії всієї гетерокрові артеріальний тиск мав тенденцію до підвищення в обох групах собак, але в першій групі підвищення артеріального тиску було помітнішим. Дихання було почастішим в другій групі собак ($p_2=0,01$).

Через 45 і 90 хвилин після переливання гетерогенної крові в першій групі собак показники артеріального тиску були вищими, частота дихання в цей період спостереження нормалізувалася, а в другій групі – дихання залишалось прискореним ($p_2=0,01$).

Після введення контрикала показники коагулограми суттєво не змінювалися.

В першій групі собак в різні терміни після гетеротрансфузії час зсідання крові, час рекальцифікації плазми дещо подовжувалися. Вміст фібриногена зразу ж після гетеротрансфузії знижувався до однакового рівня в обох групах собак ($p_1=0,05$), але у тварин, які отримали контрикал, через 45 хвилин після гетеротрансфузії зниження даного показника було не таким значним, як у собак другої групи ($p_1=0,1; p_2=0,2$).

У собак першої групи через 24 години після переливання гетерогенної крові тенденція до нормалізації рівня фібриногена проявлялося значніше, ніж у собак другої групи ($p_1=0,1; p_2=0,2$). У собак першої групи коливання часу фібринолізу були близькими до вихідних даних на протязі всього експерименту ($p_1 > 0,05$), в другій групі тварин спостерігалась активація фібринолізу.

Зниження кількості тромбоцитів в 1 мкл зразу ж і через 45 хвилин після гетеротрансфузії у собак першої групи були значнішими ($p_2=0,05$). В подальшому в обох групах собак кількість тромбоцитів незначно збільшувалася, але нормалізації їх кількості не спостерігалось.

Безпосередньо після введення контрикала значно зменшувалась вихідна протамінрозщеплююча активність ($p=0,02$). Зміни інших показників кінінової системи були несуттєвими ($p > 0,05$).

У собак, які отримали контрикал, вміст кініногена зразу після гетеротрансфузії знижувався до $3,29 \pm 0,14$ мкг/мл і утримувався на такому ж рівні через 45 хвилин після введення гетерокрові ($p_1=0,01$), у собак другої групи рівень кініногена був значно нижчим ($p_2=0,01$). Через 90 хвилин після гетеротрансфузії у собак першої групи спостерігалось незначне збільшення кініногена. Зниження питомого вмісту кініногена в даній групі було статистично недостовірним. У собак другої групи рівень кініногена залишався низьким до кінця експеримента ($p_2=0,01$).

Зразу після гетеротрансфузії, через 45 хвилин після введення гетерокрові концентрація, а також питомий вміст прекаллікреїна знижувався майже до однакового рівня в обох групах собак ($p_2>0,05$), але в першій групі уже через 90 хвилин після гетеротрансфузії спостерігалась тенденція до підвищення питомого вмісту даного показника ($p_1=0,1$; $p_2=0,01$), а через 24 години питома активність прекаллікреїна нормалізувалась. У собак другої групи даний показник залишався зниженим до кінця експеримента ($p_2=0,01$).

Вміст, а також питома активність каллікреїна підвищувались до однакового рівня в обох групах собак на протязі 90 хвилин після гетеро трансфузії і тільки через 24 години після введення гетерокрові спостерігалась нормалізація даних показників ($p_1=0,1$).

Вихідна протамінрозщеплююча активність в першій групі собак на протязі всього періода дослідження була близькою до вихідних даних. У собак, які не отримали контрикала, даний показник був підвищеним на протязі всього періода дослідження.

Зниження активності кініназ було меншим у собак першої групи зразу та через 45 хвилин після гетеротрансфузії ($p_2=0,01$). Через 90 хвилин після введення гетерокрові у собак першої групи цей показник незначно підвищувався ($p_2=0,1$).

Через 24 години після гетеротрансфузії в першій групі активність кінінруйнуючих ферментів нормалізувалася, а в другій групі собак залишалася зниженою ($p_2=0,01$). Аналогічними були зміни питомої активності даного показника.

Таким чином, в різні терміни після гетеротрансфузії на фоні попереднього введення контрикала у піддослідних тварин спостерігалась слабо виражена гіпокоагуляція та гальмування фібринолізу. Зниження кількості тромбоцитів та рівня фібриногена у даних тварин були несуттєвими, порівняно з тваринами, які не отримали контрикала.

Експериментальні дослідження виявили, що при внутрішньосудинному гемолізі на фоні попереднього введення контрикала активація кінінової системи була незначною. Про це свідчить незначне зниження прекаллікреїна, інгібітора каллікреїна, кініногена, активності кініназ і збільшення сумарного каллікреїна на фоні незначних коливань вихідної протамінрозщеплюючої активності плазми крові у тварин, які отримали контрикал, порівняно з тваринами, які його не отримали. Через 24 години після введення гетерокрові у них спостерігалась явна тенденція до нормалізації основних показників кінінової системи ($p_1>0,05$).

Незначне зниження прекаллікреїна при гострому внутрішньосудинному гемолізі на фоні попереднього введення контрикала, можливо, пов'язане з гальмуванням процесу активації прекаллікреїна. За даними літератури тразилол є інгібітором активації XII фактора зсідання крові, а також має антикінінову дію [4, 6].

Отже, цілком імовірно, гальмування активації прекаллікреїна при гострому внутрішньосудинному гемолізі пов'язане з такими властивостями тразилола.

За даними [3] тразилол є сильним інгібітором каллікреїна плазми крові. Отже, при гострому внутрішньосудинному гемолізі контрикал інактивує каллікреїн, попереджуючи таким чином генералізоване звільнення вазоактивних поліпептидів з неактивного попередника.

Незначні зміни вихідної протамінрозщеплюючої активності при експериментальному гемолізі у тварин, які отримали контрикал, може вказувати на гальмування контрикалом не тільки активності каллікреїна, але і функціонально зв'язаними з ним плазмїна і тромбіна. Попереднє введення контрикала перед трансфузією гетерогенної крові дещо пом'якшували прояви посттрансфузійних реакцій, ступінь гіпотензії та знижувало летальність у експериментальних тварин. Ці факти можуть бути певним доказом того, що брадикінін відіграє патогенетичну роль в трансфузійному шоку. Необхідно зауважити, що ефективність контрикала при трансфузії гетерогенної крові не можна пояснити тільки антикініновою дією, тому що він гальмує і інші біологічні системи, які беруть участь в генезі гетеротрансфузійного шока.

Отже, попереднє введення контрикала значно гальмувало активацію кінінової системи при гострому внутрішньосудинному гемолізі, викликаному гетеротрансфузією.

Таким чином, проведені дослідження виявили, що при гострому внутрішньосудинному гемолізі зміни коагуляційного гомеостазу по типу ДВЗК

поєднується з явною мобілізацією кініногенеза та порушенням регуляторних механізмів в кініновій системі, які, в свою чергу, викликають дискоординацію систем зсідання та фібринолізу, відповідальних за підтримання гомеостазу. Отже, сукупність цих змін може розглядатися як показник до специфічної терапії препаратами, що блокують гіперпродукцію вазоактивних поліпептидів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А. и др. Гематологические синдромы в общей клинической практике: Справочник. – СПб: Специальная литература, ЭЛБИ, 1999. – 127 с.
2. Андрейчин М., Чоп'як Н. Клінічна імунологія. Тернопіль, 2004, 346 с.
3. Веремеенко К.Н. Кининовая система. Киев, "Здоров'я", 1977.
4. Выговская Я.И., Бужерак Н.Ф., Воробель А.В., Мазурок А.А. Калликреин-кининовая система и геморрагический синдром у больных острым лейкозом. Проблемы гематологии и переливания крови, "Медицина", М., 1981, №1, С.22-25.
5. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. Медична література. – Львів: ВАТ "Бібльос", 1998. – 240 с.
6. Воробель А.В. Калликреин-кининовая система крови при внутрисосудистом гемолизе. Канд.диссертация, Киев, 1979.
7. Гайдукова С.М., Видиборець, Колесник І.В. Залізодофіцитна анемія: навч.посібник для студентів. – К.: Наук.світ, 2001. – 132 с.
8. Гематологія: Посібник (А.Ф.Романова, Я.І.Виговська, В.Є.Логінський та ін.); За ред.А.Ф.Романової. – К.: Медицина, 206. – 456 с.
9. Гематологія і трансфузіологія: Підручник / За ред..С.М.Гайдукової. – К.: "Три крапки", 2001. – 752 с.
- 10.Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи: Навчальний посібник – Львів: Світ, 2001. – 176 с.
- 11.Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Скляренко Л.М., Крячок И.А., Надгорная В.А. Диагностика лейкозов: атлас и практическое руководство. – К.: Морион, 2000. – 224 с.
- 12.Голенков А.К., Шаболин В.Н. Множественная миелома. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 140 с.
- 13.Гусева С.А., Бусло О.О. Синдромна діагностика гематологічних захворювань у практиці сімейного лікаря. – К.: "Логос", 2004. – 219 с.
- 14.Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. – К.: "Логос", 2004. – 408 с.
- 15.Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови – 2-е изд., доп., перероб. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 488 с.
- 16.Дворецкий Л.И. – Железодефицитные анемии. М.: Ньюдиамед – АО – 1998 г. – 40 с.
- 17.Дефицит железа у детей и подростков. Причины, диагностика, лечение, профилактика. Уч.пособие для системы послевузовского образования врачей. М., 2006 – 30 с.

18. Диагностика лейкозов: Атлас и практическое руководство (Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Скляренко Л.М. и др. – К.: Морион, 2000. – 276 с.
19. Диагностические и терапевтические стандарты в педиатрической онкологии / Под.ред. Г.Генце и У.Кройтциг – Львів: Медицина світу, 2000. – 132 с.
20. Дзісь Є.І., Томашевська О.Я. Основи гемостазиології. – К. Гідромас, 2006. – 136 с.
21. Дзісь Є.І., Томашевська О.Я. Гематологія. Розлади та неоплазії клітин крові. – Львів: Кварт, 2007. – 220 с.
22. Исследования системы крови в клинической практике / Под.ред. Г.И.Козинца, В.А.Макарова. – М.: Триада – X, 1997. – 480 с.
23. Клиническая онкогематология / Под.ред.М.А.Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 572 с.
24. Г.И.Козинец Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение. 1995 г.
25. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Захаров В.В. и др. Кровь и экология – М.: Практическая медицина, 2007. – 432 с.
26. Лекції з гематології / П.М. Перехрестенко, Л.М.Ісакова, Н.Т. Третяк, Д.А. Лисенко, С.В.Бондарчук. – К.: Нора-прінт, 2005. – 128 с.
27. Огороков А.И. Диагностика болезней внутренних органов: Т5. Диагностика болезней системы крови. – М.: Мед.лит.2001. – 512 с.: ил.
28. Основы клинической гематологии: Справочное пособие (Ермолов С.Ю., Курдыбайло Ф.В., Радченко В.Г.: под.ред.Радченко В.Г. – СПб.: Издательство “Диалект”, 2003. – 304 с.
29. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 384 с.
30. Руководство по гематологии в 3-х томах. (Под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд. Перераб. и дополн. М: Ньюдиамед, 2002-2005.
31. Румянцев А. Г., Масчан А. А. Трансплантация гемопоетических стволовых клеток у детей: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 912 с.: ил.
32. Справочник по гематологии / Под. ред. А.Ф. Романовой. – К.: Здоров'я, 1997. – 320 с.
33. Стандарти в гематології (за ред. Я. І. Виговської, В. Л. Новака – Львів: ПП “Кварт”, 2002. – 165 с.
34. Сучасні підходи до діагностики та лікування залізодефіцитної анемії (методичні рекомендації), Київ, 2003. – 15 с.
35. Темник І., Ковалів Ю. Латентний дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія. Львів. 1998. – 136 с.
36. Файнштейн Ф. Э., Козинець Г. И. и др. Болезни системы крови. – Ташкент: Медицина, 1987. – 671 с.
37. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови / Пер. с англ. – М: “Изд. Бионим” – “Невский диалект”, 2000. – 448 с.
38. Энциклопедия семейного врача: в 2 т. (Под ред. А. Е. Ефимова. – К.: Здоров'я, 1995. – т. 2
39. Gross S., Roath S. Hematology. A Problem-Oriented Approach/ – Williams@ Wilkins, 1996. – 814 p.
40. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. – 2007. – 1(1). – 318 p.
41. Isbister J. P., Harmening Pittiglio D. Clinical hematology. A Problem – Oriented Aproach. – Williams@ Wilkins, 1988. – 251 p.
42. Janicki K. Hematologia – Warszawa: Wydawnictwo Lekazskie PZ Wl, 2001. – 467 s.
43. Sancowska M., Kaus L. Transplantacja Szpiku. – Warzshawa: Wydawnicwno Medigen, 2004. – 314 s.
44. Skotnicki A.B. Nowak S.W. Podstawy hematologii dla studentow I lekarzy. – Krakow: Medycyna Praktyczna, 1998. – 177 s.

Монографія

ВОРОБЕЛЬ Анісія Володимирівна

ОСНОВИ ГЕМАТОЛОГІЇ

В авторській редакції

Головний редактор – *Василь ГОЛОВЧАК*
Комп'ютерна верстка – *Лідії КУРІВЧАК*

Підп. до друку 27.01.2009 р.
Формат 60x84/16. Папір офсет. Гарнітура “Times New Roman”.
Друк на різнографі. Ум. друк. арк. 9.0.
Зам.7. Наклад 300 пр.

ISBN 978-966-640-249-6

Видавець і виготовлювач
Видавництво “Плай” ЦІТ
Прикарпатського національного університету
імені Василя Стефаника
76025, м. Івано-Франківськ,
вул. С.Бандери, 1, тел.: 71-56-22
E-mail: vdvcit@pu.if.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2718 від 12.12.2006

