

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АНДРІЯКА АРТЕМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.155.194-02:616-006.04]-06:616.94]-092-085.272/.273.2:615.275

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО КОРЕКЦІЇ
ІНТОКСИКАЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПРИ АНЕМІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю Медицина
(спеціалізація Гематологія та трансфузіологія 14.01.31)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.О. Андріяка

Науковий керівник : д.мед.н. професор кафедри гематології та трансфузіології
Видиборець Станіслав Володимирович

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Андріяка А.О. Патолофізіологічне обґрунтування підходів до корекції інтоксикаційного синдрому при анемії злякисних новоутворень.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Гематологія та трансфузіологія»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена визначенню ролі змін лабораторних, морфологічних, біохімічних та біофізичних характеристик еритроцитів у пацієнтів із анемією злякисних новоутворень і патолофізіологічне обґрунтування підходів до їх корекції, розв'язання якої сприятиме одержанню важливої інформації щодо патологічних станів, які патогенетично обумовлюють якісні морфологічні зміни еритроцитів при анемії злякисних новоутворень та визначення ранніх ознак таких порушень для своєчасної корекції.

Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (217 жінок та 228 чоловіків), серед яких обстежено 53 пацієнта (31 жінка та 22 чоловіка) із залізодефіцитною анемією (ЗДА), вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнта (206 чоловіків та 186 жінок) з колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався анемією злякисного новоутворення (II) друга група спостереження. Серед пацієнтів, що склали другу групу спостереження було 222 особи (119 чоловіків та 103 жінки) із злякисними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злякисними новоутвореннями ректосигмоїдного відділу (шифр МКХ-10 C.19), 138 осіб (82 чоловіки та 56 жінки) із злякисними утвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 C.20), та 3 пацієнта (2 чоловіки та 1 жінка) із

злоякісними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 С.21). Вік обстежених пацієнтів від 22 до 79 років.

У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку II-IV стадії за С. Е. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10-12 г/дл; середньо тяжкий – 8-10 г/дл; тяжкий – 6,5-8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Серед пацієнтів із ЗДА легкий ступінь тяжкості перебігу діагностували у 19 осіб, середній – у 15, тяжкий – у 11, такий, що загрожує життю – у 8. Легкий ступінь тяжкості перебігу анемії злоякісних новоутворень при колоректальному раку діагностували у 172 хворих (92 чоловіки та 80 жінки), середній – у 114 хворих (66 чоловіків та 48 жінки), тяжкий – у 78 осіб (32 чоловіки та 48 жінки) та такий, що загрожує життю – у 28 хворих (16 чоловіки та 12 жінки).

Як показав аналіз результатів дослідження периферичної крові у обстежених, концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p < 0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив $142,72 \pm 4,60$ г/л. При цьому у чоловіків він становив $146,72 \pm 4,60$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – $131,06 \pm 3,77$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p < 0,001$), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $4,76 \pm 0,15 \times 10^{12}$. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $4,86 \pm 0,15 \times 10^{12}$, а у жінок – $4,38 \pm 0,13 \times 10^{12}$, при

індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,4 до $5,0 \times 10^{12}$, а у жінок – від 4,2 до $4,7 \times 10^{12}$. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи була більша, ніж у жінок ($p < 0,001$). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості лейкоцитів у чоловіків контрольної групи, у середньому, становила $5,85 \pm 1,24 \times 10^9$, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до $7,3 \times 10^9$, а у жінок – $5,83 \pm 1,32 \times 10^9$, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до $8,3 \times 10^9$. Ми не встановили достовірних відмінностей даного показника у групах обстежених порівняно із контролем, як і відмінностей залежно від статі ($p > 0,05$).

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $203,40 \pm 13,94 \times 10^9$. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $204,38 \pm 15,23 \times 10^9$ а у жінок – $201,67 \pm 11,51 \times 10^9$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до 230×10^9 , а у жінок – від 190 до 220×10^9 . Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу.

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив $0,88 \pm 0,05$ %, у чоловіків – $0,87 \pm 0,05$, а у жінок – $0,88 \pm 0,04$ %. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і III групах обстежених ($p < 0,001$), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із анемією злякисних новоутворень дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в

середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна припустити, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник MCV у контрольній групі, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ фл, при коливанні показника від 84 до 97 фл. У жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ фл при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 фл, а у чоловіків, відповідно – $(92,29 \pm 1,01)$ фл, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 фл. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп ($p < 0,001$).

Показник МСНС у контрольній групі, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23)$ %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У жінок показник МСНС, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, – $(34,41 \pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника МСНС у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$). Ми встановили зниження показника МСНС у пацієнтів II і III груп, що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну ($p < 0,001$).

Визначення вільної фракції гепарину (ВГН) у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною

методикою. Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флюорометричного аналізу на аналізаторі «БІАН-130»-«БІАН-100» за методикою Б.В. Михайличенка, С.В. Видиборця (1999).

Пацієнти із легким та середньотяжким перебігом анемії (n=286) отримували базисну терапію препаратами заліза внутрішньовенно під контролем показників периферичної крові; пацієнти з тяжким перебігом анемії злоякісних новоутворень (n=78) отримували підшкірно, окрім внутрішньовенного введення препаратів заліза, препарат еритропоетину і пацієнти з анемією, що загрожувала життю (n=28), окрім препаратів заліза і еритропоетину отримували трансфузію еритроцитів. Частина пацієнтів (II група спостереження) із анемією злоякісних новоутворень при КРР залежно від терапії, до якої окрім базисної терапії додатково отримували препарат аргініну глутамат, що є добре відомий і зарекомендував себе як гепатопротектор, що є позитивним в даній клінічній ситуації, і завдяки своєму складу, спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію.

Визначали вміст заліза в сироватці крові (СЗ) і показник загальної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЗЗС) батофенантроліновим методом. Показник ненасиченої залізовв'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) вираховували як різницю між ЗЗС і СЗ. Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗС. Вміст трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗС, феритину (ФН) – радіометричним методом. Вміст 2,3-ДФГ у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові проводили за І.С. Лугановой, М.Н. Блиновим (1975).

У пацієнтів із колоректальним раком проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних

клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипових. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеня зрілості (у %) – низько диференційовані, помірно диференційовані, високо диференційовані клітини. За загально прийнятими критеріями оцінювали ступінь злоякісності та гістологічний тип пухлини.

Контрольну групу склали 50 первинних донорів крові, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання.

Дані, які ми отримали створили підґрунтя для мого дослідження у таких пацієнтів шляхом застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів. Який включає в себе оцінку факторів ризику, додаткові дослідження, схеми лікування для профілактики ускладнень лікування злоякісних новоутворень і зменшення кількості гемотрансфузій.

Впроваджена автором дослідження в практику технологія лікування пацієнтів з анемією злоякісних новоутворень при колоректальному раку полягає у додатковому призначенні до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину, достовірно покращує результати лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Ключові слова: колоректальний рак, анемія злоякісного новоутворення, морфологія еритроцитів, ефективність еритропоезу, оптична щільність еритроцитів, проникливість еритроцитарних мембран, агрегація еритроцитів, 2,3-дифосфогліцерінова кислота (2,3-ДФГ), аденозинтрифосфорна кислота (АТФ), аденозиндифосфорна кислота (АДФ), аденозинмонофосфорна кислота (АМФ), молочна кислота,

піровиноградна кислота, молекули середньої маси, вільний гепарин, вільний серотонін, вільний гістамін, метаболізм заліза.

ABSTRACT

A. O. Andriiaka Pathophysiological justification of approaches to the correction of intoxication syndrome in anemia in neoplastic disease.

Thesis for the scientific degree of Philosophy Doctor in the field of knowledge 22 Health Care, speciality 222 Medicine (specialization “Hematology and Transfusiology”). – P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to determining the role of changes in the laboratory, morphological, biochemical and biophysical characteristics of erythrocytes in patients with anemia in neoplastic disease and the pathophysiological justification of approaches to their correction, the solution of which will contribute to obtaining important information about pathological conditions that pathogenetically cause qualitative morphological changes in erythrocytes in anemia in neoplastic disease and identification of early signs of such disorders for their timely correction.

The material for the study was blood plasma obtained from 445 patients (217 men and 228 women). Among them, 53 patients (31 women and 22 men) with iron deficiency anemia (IDA) were examined and included in the first observation group (I), and 392 patients (206 men and 186 women) with colorectal cancer, whose course of the underlying disease was burdened with anaemia in neoplastic disease, were included in the second observation group (II). Among the patients in the second (II) observation group, there were 222 individuals (119 men and 103 women) with malignant neoplasms of the colon (International Classification of Diseases (ICD-10) code: C.18), 29 individuals (16 men and 13 women) with malignant neoplasms of the rectosigmoid junction (ICD-10 code: C.19), 138 individuals (82 men and 56 women) with malignant neoplasms of the rectum (ICD-10 code: C.20) and 3 patients (2 men and 1 woman) with malignant neoplasms of the anus (ICD-10 code: C.21). The age of the examined patients was from 22 to 79 years.

The anemic syndrome was present in the examined patients upon admission to the hospital. The presence of colorectal cancer stage II-IV according to C. E. Dukes (1956) was determined histochemically. All patients were examined prior to the initiation of any treatment.

The severity of anemia was determined according to the criteria proposed by the National Cancer Institute (USA) and was classified as follows: mild anemia – hemoglobin 10–12 g/dL; moderate anemia – 8–10 g/dL; severe anemia – 6.5–8 g/dL; life-threatening anemia – below 6.5 g/dL. Among patients with IDA, 19 people were diagnosed with mild IDA, 15 people – with moderate IDA, 11 people – with severe IDA and 8 people – with life-threatening IDA. Mild anemia in neoplastic disease in colorectal cancer was diagnosed in 172 patients (92 men and 80 women), moderate – in 114 patients (66 men and 48 women), severe – in 78 people (32 men and 48 women) and life-threatening – in 28 patients (16 men and 12 women).

As demonstrated by the evaluation of the results of the peripheral blood count in the study subjects, hemoglobin concentration in patients of groups II and III was significantly lower than in the control group and group I ($p < 0.001$). This indicator was 142.72 ± 4.60 g/L on average in the control group. It was 146.72 ± 4.60 g/L in men, with individual fluctuations from 135 to 164 g/L, and 131.06 ± 3.77 g/L in women, with individual fluctuations from 125 to 147 g/L. The indicator of hemoglobin concentration in men was higher than in women ($p < 0.001$), at the same time, we have not revealed any significant differences in the indicator of hemoglobin concentration depending on gender in patients of groups II and III ($p > 0.05$).

The indicator of erythrocyte count in the control group was $4.76 \pm 0.15 \times 10^{12}$ on average. This indicator in men was $4.86 \pm 0.15 \times 10^{12}$ on average, and in women, it was $4.38 \pm 0.13 \times 10^{12}$ on average, with individual fluctuations in men from 4.4 to 5.0×10^9 /L and in women from 4.2 to 4.7×10^{12} . Erythrocyte counts in men of the control group were higher than in women ($p < 0.001$). At the same time, we

have not established significant differences in erythrocyte counts in patients of groups II and III depending on gender ($p>0.05$).

The indicator of leukocyte count was $5.85\pm 1.24\times 10^9$ on average in men of the control group, with individual fluctuations from 3.9 to 7.3×10^9 , and $5.83\pm 1.32\times 10^9$ in women of the control group, with individual fluctuations from 3.8 to 8.3×10^9 . We have not established reliable differences in this indicator in the groups of the study subjects compared to the control, as well as differences depending on gender ($p>0.05$).

The platelet count was $203.40\pm 13.94\times 10^9$ on average in the control group. This indicator in men was $204.38\pm 15.23\times 10^9$ on average, and in women, it was $201.67\pm 11.51\times 10^9$ on average, with individual fluctuations in men from 180 to 230×10^9 and in women from 190 to 220×10^9 . Comparative analysis of this indicator showed that it was higher in patients of groups II and III compared to the controls ($p<0.001$). This fact, perhaps, confirms the opinion about the presence of overt or hidden bleeding in patients of groups II and III with compensatory enhancement of hematopoiesis in the myelocytic sprout, in particular, thrombocytopoiesis.

The indicator of reticulocyte count was $0.88\pm 0.05\%$ on average in the control group, 0.87 ± 0.05 in men and $0.88\pm 0.04\%$ in women. We have established that this indicator was significantly lower in patients of the group II than in the control group, groups I and III of study subjects ($p<0.001$), which, in our opinion, can be explained by the suppression of erythropoiesis in patients with anemia in neoplastic disease by the action of humeral factors and intoxication syndrome.

The MCH indicator in the control group was in general (30.63 ± 0.25) pg, with the indicator ranging from 27 to 33 pg. In women, this indicator was (29.40 ± 0.42) pg on average, with individual fluctuations from 27 to 31 pg, and in men, it was (31.13 ± 0.24) pg, respectively, with individual fluctuations from 28 to 33 pg. There were no significant differences in the MCH indicator in the study subjects of this group depending on gender ($p>0.05$). Comparative analysis of this

indicator showed that it was lower in patients of groups II and III compared to the controls ($p < 0.001$). This fact indicates the presence of hemoglobin synthesis disorders and iron deficiency in patients of groups II and III. It can be assumed that in the group III of study subjects it occurs due to chronic blood loss, and in the group II patients, obviously, due to an increase in the level of pro-inflammatory interleukins and hepcidin.

The MCV indicator in the control group was in general (93.41 ± 0.91) fL, with the indicator ranging from 84 to 97 fL. In women, this indicator was (94.22 ± 1.69) fL on average, with individual fluctuations from 89 to 97 fL, and in men, it was (92.29 ± 1.01) fL, respectively, with individual fluctuations from 84 to 96 fL. We have not found any significant differences in the MCV indicator in the group I compared to the control group ($p > 0.05$); at the same time, we have found a decrease in this indicator in the patients of the groups II and III ($p < 0.001$).

The MCHC indicator in the control group was in general (34.38 ± 0.23) %, with the indicator ranging from 33 to 35%. In women, the MCHC indicator was (34.35 ± 0.31) % on average, with individual fluctuations from 33 to 35%, and in men, it was (34.41 ± 0.41) % on average, with individual fluctuations from 33 to 35%. We have not found any significant differences in the MCHC indicator in the group I patients compared to the control group ($p > 0.05$). We have established a decrease in the MCHC indicator in the patients of groups II and III, which reflects the presence of disorders in iron metabolism and erythropoiesis and hemoglobin synthesis processes ($p < 0.001$).

The plasma level of free heparin fraction (FHF) in the study subjects was measured using the photolorimetric method via FEC 56-M after preliminary isolation of this fraction by electrophoretic method according to the relevant procedure. The plasma level of free fractions of histamine (FH) and serotonin (FS) in the study subjects was measured using fluorometric analysis on the analyzer "BIAN-130"- "BIAN-100" according to the procedure by B. V. Mykhailichenko, S. V. Vydyborets (1999).

Patients with mild to moderate anemia (n = 286) received basic therapy with iron preparations intravenously with monitoring of peripheral blood parameters; in addition to the administration of iron preparations, patients with severe anemia in neoplastic disease (n = 78) received subcutaneous erythropoietin preparation; and, in addition to iron and erythropoietin preparations, patients with life-threatening anemia (n = 28) received transfusion of erythrocytes. Depending on the therapy, some patients (observation group II) with anemia in neoplastic disease in colorectal cancer, in addition to the basic therapy, received arginine glutamate, which is well-known and has proven itself as a hepatoprotector, which is beneficial in this clinical situation and, due to its composition, causes both antihypoxic and membrane-stabilizing action.

The iron level in blood serum (SI) and the indicator of total serum iron-binding capacity (IBC) were determined by the bathophenanthroline method. The indicator of serum unsaturated iron-binding capacity (UIBC) was calculated as the difference between the IBC and SI. The coefficient of transferrin saturation with iron (CTSI) was determined as the ratio of SI content to IBC. The transferrin content (TC) was determined from the IBC indicator, and ferritin content (FC) was measured by the radiometric method. The content of 2,3-DPG in washed erythrocytes of peripheral venous blood was measured using the method by I. S. Luhanova, M. N. Blynov (1975).

A thorough histological examination of these preparations was carried out in patients with colorectal cancer, considering the nature of the borders of the tumor with the adjacent tissues, the degree of infiltration, the presence of tumor cells in the vessels, the number of mitoses, including atypical ones. In addition to the above, cellular elements of different degrees of maturity (in %) were determined in tumors – poorly differentiated, moderately differentiated, and highly differentiated cells. The degree of malignancy and the histological type of the tumor were assessed according to generally accepted criteria.

The control group consisted of 50 primary blood donors who had no history of oncological or chronic inflammatory diseases.

The data we have obtained created the basis for my study in such patients through the use of a complex of therapeutic and preventive measures. This includes an assessment of risk factors, additional examinations, treatment regimens for the prevention of complications in the treatment of malignant neoplasms and a reduction in the number of blood transfusions.

The technology of treatment of patients with anemia in neoplastic disease in colorectal cancer implemented by the author of the study consists in a prescription, additionally to the basic therapy, of arginine glutamate, which causes both antihypoxic and membrane-stabilizing effects, reliably contributes to the normalization of secondary metabolic disorders related to the metabolism of histamine, serotonin, and heparin, reliably improves treatment results.

Statistical processing of the obtained results was carried out using variational statistics via Microsoft Excel XP software.

Keywords: colorectal cancer, anemia in neoplastic disease, erythrocyte morphology, erythropoiesis efficiency, erythrocyte optical density, erythrocyte membrane permeability, erythrocyte aggregation, 2,3-diphosphoglyceric acid (2,3-DPG), adenosine triphosphoric acid (ATP), adenosine diphosphoric acid (ADP), adenosine monophosphoric acid (AMP), lactic acid, pyruvic acid, medium molecular weight molecules, free heparin, free serotonin, free histamine, iron metabolism.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Выдыборец СВ, Андрияка АА. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016, 2;3: 388-396 .
2. Андрияка АА. Современное состояние и перспективы применения парентеральных препаратов железа в клинической практике. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016, 2(2): 217-226.
3. Андрияка АА. Практическое значение изучения содержания 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах в процессе формирования латентного дефицита железа. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2017, 3(4) : 661 - 664.
4. Видиборець СВ, Андріяка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). *Сімейна медицина*. 2017, 1 (69): с. 154 – 157.
5. Видиборець СВ, Андріяка АО. Синдром десимінованого внутрішньо судинного зсідання крові (огляд літератури). *Сімейна медицина*. 2016, 5 (67): с. 154 – 157.
6. Выдыборец СВ, Андрияка АА. Синдром острого трансфузионного повреждения легких. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016, 2(4): 473-484.

7. Выдыборец СВ, Андрияка АА. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016, 2(3): 388-396.
8. Андрияка АА. Анемия злокачественного образования: особенности ведения пациентов. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2018, 4(2) : 223 - 229.
9. Андрияка АА. Негемопоэтические функции эритропоэтина. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2018, 4(2) : 241 - 252.
10. Derpak Yu, Andriiaka A, Vydyborets S. Дерпак ЮЮ, Андрияка АА, Выдыборец СВ. Characteristics of primary donors of blood, according to the results of complex laboratory, morphologic, biophysical and biochemical tests of peripheral blood. *Характеристика первичных доноров крови по результатам комплексных клинико-лабораторных, морфологических, биофизических и биохимических исследований периферической крови. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2019, 5(2) : 150 - 156.
11. Andriiaka A., Vydyborets S. Morphometric Indices of Erythrocytes in Different Forms of Iron Deficiency Anemia and Malignant Anemia in Colorectal Cancer. *Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Scientific Journal of Polonia University Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Czestochowa*. 2020, Vol.43, no 6., pp. 235-239. DOI: <https://doi.org/10.23856/4330>

12. Видиборець СВ, Андріяка АО. *Dynamics of histamine level in the blood plasma of malignant neoplasm anemia in patients with colorectal cancer. Динаміка рівня гістаміну в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення в пацієнтів із колоректальним раком. World Science (Poland). 2021, 4(65): 1-8. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30042021/7539*
13. Andriiaka AO, Vydyborets SV. *The practical significance of the study the content of 2,3-diphosphoglyceric acid in erythrocytes in the patients with colorectal cancer. Практичне значення визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти в еритроцитах пацієнтів із колоректальним раком. Modern engineering and innovative technologies (Germany). 2021. Issue 16, part 5. 71-80. DOI: 10.30890/2567-5273.2021-16-05-094*
14. Andriiaka A., Vydyborets S. *Diagnostic and prognostic value of measuring serotonin in management in malignant tumor anemia in patient with colorectal cancer. Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Scientific Journal of Polonia University Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Czestochowa. 2021, Vol.44, no 1, pp. 235-244. DOI: <https://doi.org/10.23856/4428>*
15. Andriiaka A. *Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. Механізми формування анемії при колоректальному раку і її клініко-лабораторна характеристика. SWorld Journal (Bulgaria). 2021 (May), Issue 8, part 3. pp.59-65. DOI: 10.30888/2663-5712.2021-08-03-087*
16. Andriiaka AO, Vydyborets SV. *Optimization of diagnosis of secondary metabolic disorders and treatment tactics in patients with anemia in*

neoplastic disease in colorectal cancer. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. К.: МГБП «ГОРДОН», 2021. Випуск 41. С.38-47. DOI: 10.33741/0435-1991.41.03

17. Андріяка А.О. Оптимізація діагностики вторинних метаболічних порушень та лікувальної тактики у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при коло ректальному раку. *Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6(5): 141-150. DOI: 10.26693/jmbs06.05.141*

18. Andriiaka A. Results of the study of the plasma level of free heparin in patients with colorectal cancer, the course of which was complicated by anemia of malignant neoplasm. *Результати дослідження вмісту вільного гепарину в плазмі крові пацієнтів із коло ректальним раком, перебіг якого ускладнювався анемією злоякісного новоутворення. Гематологія. Трансфузіологія. Восточная Европа. 2021, 7 (2): 158 – 167. DOI: 10.34883/PI.2021.7.2.004*

19. Andriiaka A. Optimization of Secondary Metabolic Disorders and Treatment Tactics in Patients with anemia of Malignant Neoplasm in Colorectal Cancer. *Гематологія. Трансфузіологія. Восточная Европа. 2021, 7 (4): 512 – 524. DOI: 10.34883/PI.2021.7.4.014*

20. Andriiaka A, Vydyborets S. Optimization of diagnosis of secondary metabolic disorders and treatment tactics in patients with anemia in neoplastic disease in colorectal cancer. *Poland NMAP Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Scientific Journal of Polonia University Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej. Czestochowa. 2021, Vol.48, no 5, pp. 135-141. DOI: <https://doi.org/10.23856/4817>*

ЗМІСТ

Анотація

Розділ 1

1.1. Злоякісні новоутворення ободової та прямої кишки (огляд проблеми)

1.2. Сучасні погляди на проблему «Анемія злоякісного новоутворення при колоректальному раку»

1.3. Сучасні принципи лікування анемії у пацієнтів з онкогематологічними та онкологічними захворюваннями.

1.4. Еритропоетин та індикатори виживаності онкологічних хворих з анемічним синдромом.

1.5. Патофізіологічні механізми формування метаболічних порушень при анемії злоякісних новоутворень

1.6. Фізіологічна роль серотоніну, основні методи його дослідження в біосубстратах

1.7. Гістамін та пухлинна проліферація

Розділ 2 Матеріали і методи дослідження

Розділ 3

3.1. Результати дослідження вмісту вільного гепарину в плазмі крові пацієнтів із колоректальним раком, перебіг якого ускладнюється анемією злоякісного новоутворення.

3.2. Динаміка рівня гістаміну в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення в пацієнтів із колоректальним раком.

3.3. Практичне значення вивчення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти в еритроцитах в процесі формування латентного дефіциту заліза

3.4. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза та його динаміка рівню в плазмі крові при анемії злякисного новоутворення у пацієнтів з колоректальним раком.

3.5. Пірвіноградна кислота в комплексі вторинних метаболічних порушень у пацієнтів з анемією злякисного новоутворення

Розділ 4

4.1. Сучасні перспективи застосування парентеральних препаратів заліза в клінічній практиці

4.2. Сучасні можливості медикаментозної корекції при лікуванні метаболічного дисбалансу (інтоксикаційного синдрому) у пацієнтів із анемією злякисного новоутворення.

Аналіз отриманих результатів

Висновки

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів

Практичні рекомендації та впровадження

Список використаних джерел

АНОТАЦІЯ

Анемія злоякісного новоутворення (АЗН)

Дослідження присвячені проблеми АЗН носять фрагментарний характер і комплексно не вивчались. При АЗН виникають своєрідні порушення обміну заліза, що супроводжуються вторинними метаболічними порушеннями. Патогенетичним фактором дефіциту заліза є негативний його баланс, зумовлений невідповідністю між резорбцією та вживанням або підвищеними втратами (Гайдукова С.М., Видиборець С.В. 2016). Дефіцит заліза призводить до порушення транспортної функції еритроцитів (транспортування кисню та вуглекислого газу), скорочення періоду їх функціонування зі 120 до 56 днів, зменшення стійкості до різного роду фізичних та хімічних впливів.

Вивчення прихованих порушень метаболізму заліза, пов'язаних з ним змін фізичних властивостей еритроцитів, реологічних порушень і енергетичних процесів в еритроцитах у пацієнтів із АЗН та розробка методів корекції і профілактики зазначених змін є актуальною проблемою для гематології. Не зважаючи на фундаментальну значимість перебігу енергетичних процесів в еритроцитах, їх вплив на функціональний стан еритроцитів периферичної крові в організмі пацієнтів, проблема знаходиться на початковій стадії вивчення, що диктує нагальну необхідність як розробки методів діагностики означених змін так і їх корекції.

Все означене вище визначає важливу сучасну проблему гематології – визначення ролі змін лабораторних, морфологічних, біохімічних та біофізичних характеристик еритроцитів у пацієнтів із АЗН і патофізіологічне обґрунтування підходів до їх корекції, розв'язання якої сприятиме одержанню важливої інформації щодо патологічних станів, які патогенетично обумовлюють якісні морфологічні зміни еритроцитів при АЗН та визначення ранніх ознак таких порушень для своєчасної корекції.

Для вирішення зазначеної проблеми необхідно розв'язати задачу – створити методологічну основу для доступної об'єктивної та простої у виконанні діагностики якісних і кількісних відхилень основних властивостей, що характеризують стан еритроцитів при АЗН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування, хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення і оптимізація їх лікування та трансфузіологічного забезпечення», № державної реєстрації 0115U002159 (терміни виконання 2015 – 2019 рр.) кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Автор планує бути її безпосереднім співвиконавцем та розроблятиме окремі фрагменти досліджень.

Мета дослідження – визначити патофізіологічні зв'язки порушень метаболічних процесів у плазмі та еритроцитах крові пацієнтів із АЗН на основі вивчення лабораторних, морфологічних, біохімічних характеристик та підвищити ефективність ранньої діагностики і корекції означених змін.

Завдання дослідження:

1. Дати клініко-гематологічну характеристику пацієнтам із АЗН, ЗДА визначивши особливості клінічних проявів та метаболізму заліза.
2. Дослідити основні біохімічні параметри пацієнтів із АЗН, що характеризують прояви інтоксикаційного синдрому, зокрема, за показниками вмісту молекул середньої маси (МСМ), молочної (МК) і піровиноградної (ПВК) кислот, цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, фактору некрозу пухлин (ФНП) за допомогою уніфікованих методів та порівняти одержані результати із контрольними значеннями.

3. Визначити в плазмі крові пацієнтів із АЗН показники вмісту біологічно активних речовин – гепарину, гістаміну і серотоніну та провести їх порівняльну характеристику в процесі корекції виявлених порушень.
4. Дослідити стан морфологічних змін та особливостей біофізичних властивостей еритроцитів за даними визначення показників гематокриту, здатності еритроцитів до деформування і агрегації щільності і проникливості еритроцитарних мембран та провести їх порівняльну характеристику в процесі корекції виявлених порушень.
5. Визначити особливості параметру ефективного еритропоезу при АЗН.
6. Вивчити стан енергетичного обміну в еритроцитах пацієнтів із АЗН за даними визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти (2,3-ДФГ), аденозинмонофосфату (АМФ), аденозиндифосфату (АДФ) і аденозинтрифосфату (АТФ) та простежити їх динаміку в процесі корекції виявлених порушень.
7. На підставі порівняльного аналізу обґрунтувати раціональні патофізіологічно обґрунтовані підходи до корекції виявлених змін.

Об'єкт дослідження – еритроцити периферичної крові, проникливість еритроцитарних мембран, оптична щільність еритроцитів, агрегаційна здатність еритроцитів та їх деформування, ефективність еритропоезу, енергетичний обмін в еритроцитах, плазма периферичної крові, молекули середньої маси, вільні фракції гепарину, гістаміну, серотоніну, молочна, піровиноградна кислоти у первинних донорів резерву, пацієнтів із ЗДА та АЗН.

Предмет дослідження – лабораторні показники та зміни морфологічних, біохімічних і біофізичних характеристик еритроцитів крові та біохімічних параметрів плазми крові при АЗН.

Методи дослідження – клініко-гематологічні; світлова мікроскопія; загальноклінічні лабораторні, біохімічні (уніфіковані методики); спеціальні біохімічні (визначення вільного гістаміну і вільного серотоніну і підготовку плазми до дослідження за методикою Михайличенка Б.В., Видиборця С.В., 1999; визначення вільної фракції гепарину у плазмі крові за методикою Михайличенка Б.В., Баранової О.А., 2000; розподіл еритроцитів за щільністю (РЕЩ) визначали за допомогою фталатного методу Даноп-Мариковського [Danop D., Marikovasky Y., 1964; параметри в'язкості крові, агрегації еритроцитів оціювали за С.И. Моисеевым и соавт., 1990; визначення фізико-хімічних параметрів проникливості еритроцитарних мембран проводили застосовуючи методику Кулапиной О.И. и соавт., 2006; показник ефекивності еритропоезу (ПЕЕ) визначали за методикою Козинца Г.И. і співавт., 1988; визначення 2,3-ДФГ у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові проводили неензиматичним методом, який базується на визначенні фосфатів в хлорнокислих екстрактах за методикою И.С. Лугановой, М.Н. Блинова, 1975; вміст АТФ, АДФ, АМФ в еритроцитах визначали ензимо-спектрофотометричним методикою за И.С. Лугановой, И.Ф. Сейц, 1971); статистичні (перевірка нормальності розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смірнова, перевірка рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера; перевірка гіпотез щодо рівності генеральних середніх для незалежних вибірок – t-критерій Стьюдента та непараметричний аналіз середніх Уїтні-Манна, для залежних вибірок – t-критерій Стьюдента для залежних вибірок та непараметричний аналіз середніх Вілкоксона; кореляційний аналіз).

Наукова новизна результатів дослідження.

Дослідження біохімічних параметрів плазми крові та властивостей еритроцитів у пацієнтів із АЗН та порівняльний аналіз одержаних

результатів із контрольним значеннями (первинні донори резерву та пацієнти із ЗДА) дозволить патофізіологічно обґрунтувати найбільш ефективний метод корекції виявлених порушень та вирішити питання покращення результатів лікування означених пацієнтів.

Детальне дослідження показників прихованих порушень морфологічних, біофізичних і біохімічних змін в еритроцитах пацієнтів із АЗН, вперше дозволить встановити діагностичну значимість кожного з них для контролю за станом обмінних процесів у означеній категорії пацієнтів. Буде запропоновано перелік необхідних досліджень для скринінгу і прогнозування порушень морфологічних, біофізичних і біохімічних змін в еритроцитах пацієнтів із АЗН.

Доповнено наукові дані про взаємозв'язок змін морфологічних характеристик еритроцитів донорської крові, показника ефективності еритропоезу із динамікою показників обміну заліза (вмісту заліза у сироватці крові (ЗС), загальної залізоzw'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗСК), ненасиченої залізоzw'язуючої здатності сироватки крові (НЗЗСК), коефіцієнту насичення трансферину залізом (КНТЗ), вмісту трансферину (ТФ), феритину (ФТ) у пацієнтів із АЗН.

Розширено наукові уявлення про стан біофізичних властивостей еритроцитів при АЗН.

Вперше буде доведена значимість показників, що характеризують стан енергетичного обміну в еритроцитах крові пацієнтів із АЗН за даними визначення 2,3-ДФГ, АТФ, АДФ, АМФ, і досліджено зміни еритроцитів периферичної венозної крові за даними оцінки взаємозв'язку виявлених змін обміну заліза. Встановлено, що при АЗН спостерігається достовірне розбалансування енергетичних процесів у еритроцитах, що проявляється збільшенням у них вмісту 2,3-ДФГ та зменшенням вмісту АМФ, АДФ і АТФ. Встановлено, що означені зміни носять вторинний характер і патогенетично обумовлені змінами обміну заліза. Вивчення показників

стану енергетичного обміну в еритроцитах пацієнтів із АЗН дало можливість обґрунтувати нові підходи до корекції зазначених змін пацієнтів.

У ході дослідження буде комплексно вивчено і висвітлено на сучасному рівні результати визначення лабораторних, морфологічних, біохімічних і біофізичних характеристик еритроцитів крові та біохімічних показників плазми при анемії злоякісних новоутворень та простежено їх динаміку при застосуванні препарату залізо(III)-гідроксид сахарозного на фоні базисної терапії для усунення вторинних метаболічних порушень та здійснено клінічну оцінку його ефективності.

Вивчення метаболічних порушень при анемії злоякісних новоутворень дозволить встановити фактори, що негативно впливають на стан здоров'я пацієнтів, враховуючи які розробити раціональні режими проведення лікувальних процедур.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику дослідження базисних показників метаболізму заліза, показників енергетичного обміну для діагностики прихованих метаболічних порушень у пацієнтів із АЗН, встановлено діагностичну значимість кожного із вивчених показників і обґрунтовані сучасні підходи для корекції виявлених змін, з метою вирішення питань збереження здоров'я пацієнтів.

Доведена можливість врахування показників вмісту феритину в сироватці крові для обґрунтування необхідності лікування препаратами заліза. На основі отриманих даних виявлено кореляційні зв'язки між показниками рівня заліза та феритину в сироватці крові. Означені показники запропоновані для оцінки глибини метаболічних порушень та адекватних підходів до їх корекції у пацієнтів із АЗН.

Включення запропонованих методів визначення лабораторних, морфологічних, біохімічних і біофізичних характеристик еритроцитів в

стандартне обстеження пацієнтів із АЗН дозволяє об'єктивно оцінити необхідність проведення додаткових лікувальних заходів.

Проведені дослідження дозволять розробити патогенетично обгрунтовані підходи до корекції виявлених змін залежно від глибини порушень метаболізму заліза та запропонувати схему корекції дефіциту заліза, вторинних метаболічних порушень для вирішення питання щодо збереження здоров'я пацієнтів із АЗН, будуть надані рекомендації у випадку зміни показників, що вивчалися.

Простота запропонованих методів визначення лабораторних, морфологічних, біохімічних і біофізичних характеристик еритроцитів крові та параметрів плазми крові при стандартному обстеженні пацієнтів дозволить широко використовувати їх для об'єктивної оцінки необхідності проведення додаткових лікувальних заходів, що матиме соціально-економічний ефект.

Структура дисертації та її обсяг. Дисертація буде складатися із анотації, вступу, клінічної характеристики обстежених та застосовуваних методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та покажчика опрацьованої літератури.

1.1 Злоякісні новоутворення ободової та прямої кишки (колоректальний рак – КРР).

Коди захворювань за МКХ – 10 (Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду) С18-21.

Дана патологія серед злоякісних новоутворень займає одну з провідних позицій, і, на жаль, кількість нових захворювань, постійно зростає.

Частота випадків раку прямої кишки в Європі становить 35 % усіх випадків колоректального раку, тобто 15-25 хворих на 100 тис. населення на рік. Смертність внаслідок цієї патології становить 4-10 випадків на 100 тис. на рік.

Злоякісні новоутворення товстої кишки посідають четверте місце в структурі загальної онкологічної захворюваності серед жінок та п'яте серед чоловіків в Україні. КРР в структурі жіночої онкологічної смертності посідає друге місце та четверте місце в структурі чоловічої смертності.

За останні 30 років захворюваність на КРР зросла в 4 рази. Ріст захворюваності спостерігається у всьому світі – найінтенсивніше в країнах Західної та Східної Європи та Північної Америки (Канада, Великобританія, Австрія, США, Чехія, Польща, Україна).

В Україні у 2018 році показник склав 25,6 на 100 тис. населення (грубий показник), 13,6 (стандартизований показник, світовий стандарт). Вона приблизно однакова у чоловіків та жінок (відповідно 26,7 та 24,7 на 100 тис. населення), а смертність склала 11,8 на 100 тис. населення. Захворюваність та смертність на КРР є досить високими, в порівнянні з світовими показниками (захворюваність 10,6, а смертність 6,8 на 100 тис. населення). Визначено ріст захворюваності на 2,2 % на рік.

Захворюваність вища у міського населення, в порівнянні з сільським.

Пік захворюваності спостерігається у віці 70-79 років, найбільший ризик захворіти на колоректальний рак в осіб віком 60 років і старше (причому в чоловіків вищий – 3,2 % ,ніж у жінок – 2%).

TNM класифікація злоякісних новоутворень ободової кишки та прямої кишки (8-а редакція, 2017 р.).

<i>Критерій T</i>	
Tx	Первинна пухлина достовірно не визначається
T0	Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
Tis	Карцинома in situ, внутрішньослизова пухлина (проростає власну підслизову пластинку без розповсюдження на м'язовий шар)
T1	Пухлина розповсюджується на підслизовий шар, та на м'язову слизову оболонку без розповсюдження на м'язовий шар
T2	Пухлина розповсюджується на м'язовий шар
T3	Пухлина розповсюджується на м'язовий шар та на серозний покрив, з переходом на прилеглі тканини
T4	Пухлина проростає вісцеральну очеревину чи проростає в прилеглі органи чи структури
T4a	Проростання вісцеральної очеревини
T4b	Проростання в інші органи чи структури
<i>Критерій N</i>	
Nx	Недостатньо даних для оцінки регіональних лімфатичних вузлів
N0	Ураження регіональних лімфатичних вузлів не виявлено
N1	Метастази в 1-3 регіональній лімфатичних вузлах
N1a	Уражено 1 регіональній лімфатичний вузол
N1b	Уражено 2-3 регіональній лімфатичних вузла

N1c	Пухлинні депозити в субсерозі, брижі кишки або неочеревинні або параректальні/мезоректальні тканини, без ураження регіональних лімфатичних вузлів
N2	Метастази в 4 або більше регіональних лімфатичних вузлах
N2a	Уражено 4-6 регіональних лімфатичних вузла
N2b	Уражено 7 і більше регіональних лімфатичних вузлів
Критерій M	
M0	Віддалені метастази не визначаються
M1	Віддалені метастази визначаються (інші органи або очеревина)
M1a	Визначаються метастази в одному органі, без перитонеальних метастазів
M1b	Визначаються метастази в двох або більше органах, без перитонеальних метастазів
M1c	Визначаються метастази по очеревині (самостійні або з наявними метастазами в інші органи)

У більшості випадків КРР (майже 90 % випадків) представляє собою аденокарциному різного ступеня диференціювання, що виникає із залозистих епітеліальних клітин ободової та прямої кишки. Окрім цього, але значно рідше, можуть зустрічатись плоскоклітинний, персневидно-клітинний та недиференційовані раки.

Етіологія. Приблизно в 60–65 % всіх випадків КРР виникає спорадично (тобто виникає у осіб без обтяженого сімейного анамнезу КРР чи за наявності спадкових генетичних мутацій, що підвищують ризик розвитку КРР) через набуті соматичні та епігенетичні аберації. Приблизно 23 % випадків КРР мають сімейний анамнез при відсутності генетичних синдромів. І лише менше 5 % – це спадкові ракові синдроми, до яких відносять спадковий неполіпозний КРР (HNPCC, синдром Лінча), чи сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), що викликаний мутаціями в

рідкісних, проте високопенетрантних генах (MLH1 та APC), але навіть в таких випадках не можна повністю відкидати фактори впливу зовнішнього середовища.

Відзначено зв'язок розвитку колоректального раку з характером харчування хворого. Харчування з переважним вмістом у їжі білків і жирів (так званий західний тип харчування), сприяє виникненню цього захворювання. Вважають, що продукти обміну білків (триптофан) є канцерогенними. Жирна їжа підвищує рівень жирних кислот, які під впливом мікрофлори кишок, особливо анаеробні мікроби, утворюють стимулятори пухлинного росту (такі як азоредуктаза та ін.). Певну канцерогенну дію чинять і самі жовчні кислоти та видозмінені жовчні пігменти. Канцерогенну дію відзначено в домішках та добавках, що використовують як промислові консерванти харчових продуктів.

Велике значення має тривалість контакту канцерогенних агентів з епітелієм кишківника, це залежить від швидкості кишкового пасажу. Саме тому вживання їжі, що багата на клітковину, яка пришвидшує пасаж, знижує ступінь ризику розвитку КРР.

Деякі продукти харчування містять природні речовини з канцерогенними властивостями – флавоноїди, також відносять каву, пиво, алкоголь(ацетальдегід). Куріння значно підвищує ризик виникнення цього захворювання.

Відзначають підвищення ризику розвитку КРР на фоні непухлинних запальних захворювань ободової та прямої кишки, таких як неспецифічний виразковий коліт (в 2,5–12,5 % нових випадків), хвороба Крона, запальні сигмоїдити, тифліти, проктити.

Особливо виділяють як фактор ризику розвитку колоректального раку низьку фізичну активність.

Надлишкова вага є встановленим фактором ризику розвитку колоректального раку (більше для ободової, ніж для прямої кишки), що

підтверджено епідеміологічними дослідженнями. Двома показниками ступеня ожиріння, що найчастіше використовуються є індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії (ОТ). Є дані, що саме ОТ є більш сильним прогностичним фактором ризику розвитку колоректального раку. Збільшення показника ОТ на 10 см підвищує ризик розвитку колоректального раку приблизно на 4 %.

Жирова клітковина розділена на два ізольованих один від одного відділів : вісцеральна жирова клітковина (VAT) та підшкірна жирова клітковина (SAT). в порівнянні з підшкірною жировою клітковиною, вісцеральна синтезує більше прозапальних адипокінів (TNF) і менше адипонектину (інсулінсенсебілізуючий гормон), и більш сильно інфільтрується імунними клітинами (такими як макрофаги).

Це призводить до розвитку хронічного системного запалення слабкого ступеню та інсулінорезистентності. Резистентність до інсуліну і, як наслідок, гіперінсулінемія, призводить до збільшення кількості вільного інсуліноподібного фактору росту (IGF1) , що дозволяє припустити, що саме цей шлях сприяє колоректальному канцерогенезу за рахунок проліферації клітин і зменшенню апоптозу.

Симптоматика колоректального раку дуже різноманітна, і в першу чергу залежить від локалізації пухлини (різні відділи ободової кишки, пряма кишка та анальний канал) та анатомічною формою росту (екзофітна чи ендофітна).

Основними проявами пухлин ободової та прямої кишки є : біль, анемія, диспепсичні симптоми, симптоми запального процесу, патологічні домішки в калі, порушення випорожнення (закрепи чи проноси, чи часті зміни їх), наявність пальпованої пухлини в животі.

Основним і найбільш інформативним методом для обстеження та виявлення КРР є колоноскопія з одномоментною біопсією пухлини. Світовими рекомендаціями є проведення фіброколоноскопії пацієнтам у

віці 50 років щорічно. Аналіз калу на приховану кров є бажаним, але не самим інформативним методом скринінгу.

При встановленні факту наявності пухлини ободової чи прямої кишки рекомендовано проведення комп'ютерної томографії з метою визначення розмірів пухлини і її співвідношення з оточуючими тканинами і органами. Також комп'ютерна томографія допомагає отримати уявлення про наявність або відсутність віддалених метастазів, що в свою чергу впливає на вибір методу лікування (операція, хіміотерапія чи променева терапія).

Гістологічна класифікація пухлин

Аденокарцинома in situ
Аденокарцинома
Медулярна карцинома
Муцинозна карцинома
Каблучко клітинна карцинома
Плоскоклітинна карцинома
Аденосквамозна карцинома
Нейроендокринна карцинома
Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома
Великоклітинна нейроендокринна карцинома
Недиференційована карцинома
Карцинома, NOS

1.2 Сучасні погляди на проблему «Анемія злоякісного новоутворення».

Численні дослідження останніх років показали, що анемія є одним з найчисленніших ускладнень онкологічних захворювань. За даними одного з найбільших реєстраційних досліджень ECAS (European Cancer Anemia Survey), в якому проаналізовано дані шестимісячного дослідження в країнах

Євросоюзу 15 тисяч пацієнтів з різноманітними злоякісними новоутвореннями, анемія спостерігалась у 39,9% пацієнтів. Частота анемії залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу. Вираженість анемії варіює в залежності від розповсюдженості пухлинного процесу, лікування, що проводиться та віку хворого. У онкологічних хворих анемія має складне походження та може бути обумовлена низкою причин, включаючи дефіцит заліза (хронічні крововтрати), недостатнє поступлення заліза у зв'язку з порушенням харчування, що пов'язане з відсутністю апетиту чи наявністю нудоти/блювання на фоні проведення хіміотерапії, зниження всмоктування заліза при анемії хронічних захворювань, пригніченням еритропоезу (інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, пригнічення еритропоезу цілою низкою цитокінів), гемоліз. Загальним моментом в патогенезі багатьох онкологічних та онкогематологічних захворювань є наявність анемічного синдрому, механізми розвитку якого можуть значно відрізнятись. Успішна корекція анемії супроводжується поліпшенням результатів лікування основного захворювання.

Лікарям багатьох спеціальностей відомо, що в теперішній час використовується комплексний підхід до лікування анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці. Згідно сучасним протоколам, у усьому світі погоджено поєднання застосування трансфузій, стимуляторів еритропоезу та внутрішньовенних препаратів заліза. Фахівці нерідко недостатньо інформовані про ті численні стани, за яких можливе успішне застосування внутрішньовенних препаратів заліза. Останнє десятиріччя помітно збільшився перелік захворювань, за яких їх можна використовувати. Нове покоління внутрішньовенних препаратів заліза показало високу терапевтичну ефективність при низькій токсичності та мінімальній кількості побічних реакцій. Крім вже відомих показів до застосування, внутрішньовенні препарати заліза успішно застосовуються як

у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з препаратами рекомбінантного людського еритропоєтину (рЕПО).

Відомо, що анемічний синдром є одним з найчастіших ускладнень при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях. Він виникає як в наслідок пухлинного процесу, так і в наслідок цитостатичної терапії, що застосовується при лікуванні вказаних захворювань, а також наявністю гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилюції, неефективного еритропоезу, порушенням каскаду регулювання обміну заліза в організмі, основною ланкою якого прийнято вважати білок гепсидин, і супроводжується зниженням рівня гемоглобіну менше за 120 г/л. Такий вид анемії отримав назву – анемії злоякісного новоутворення (АЗН). Анемія злоякісного новоутворення може бути обумовлена різноманітними факторами, найбільш суттєвими з яких є – зниження кількості еритроїдних клітин попередниць (ЕКП) в кістковому мозку (КМ); зниження їх чутливості до проліферуючих сигналів; наявність проліферуючого процесу та інтеркурентних інфекцій; автоімунного гемолізу, функціонального дефіциту заліза. Прийнято вважати, що вагомою ланкою в патогенезі анемії злоякісних новоутворень є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок хіміотерапії та її інтенсивність. Анемія злоякісного новоутворення є одним з проявів, і, в той же час, ускладненням захворювання.

Частота виявлення її різноманітна і залежить від діагнозу та стадії захворювання. Частота та ступінь важкості анемії злоякісного новоутворення залежать від типу пухлинного процесу, стадії, строку захворювання, характеру терапії. До факторів, що сприяють розвитку анемії злоякісного новоутворення відносять також початковий рівень гемоглобіну, жіночу стать, рефрактерність хвороби до спеціального лікування. Анемія нерідко виявляється вже на початку злоякісного процесу. Так, при лімфомах

на момент встановлення діагнозу анемія виявляється у 40% хворих, а при проведенні хіміотерапії – 70–74%.

Множинна міелома в 73% випадків маніфестує анемічним синдромом, при цьому у 44% хворих спостерігається виражена анемія. Згідно результатів багато центрального дослідження серед 3010 хворих з гематологічними пухлинами та 11453 хворих з солідними пухлинами при первинній діагностиці у 48% та 28% хворих відповідно визначалась анемія. В процесі проведення специфічного лікування вказані показники збільшились до 72% та 66% відповідно.

Частота анемії може збільшуватись в ході проведення хіміотерапевтичного (ХТ) чи променевого лікування. Так, при лімфопроліферативних захворюваннях, лімфомі Ходжкіна, при первинному огляді анемія виявляється у 22% хворих і збільшується в ході лікування хіміотерапією до 54,5%; при неходжкінських лімфомах з 34,9% до 73,7%; при хронічному лімфолейкозі з 30,1% до 72,9%; при множинній мієломі з 56% до 77,4%; при гострих мієлоїдних та лімфоїдних лейкозах, мієлодиспластичному синдромі на момент встановлення діагнозу анемія виявляється у 60–98%; при первинному мієлофіброзі – до 38% (з рівнем гемоглобіну <100 г/л). Для хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), есенційну тромбоцитемію анемія на ранніх стадіях захворювання не характерна, проте частота її може суттєво зростати на фоні лікування та за прогресії захворювання: при хронічному мієлолейкозі на фоні терапії інгібіторами тирозинкінази, в результаті токсичного впливу препарату на гемопоез, анемія спостерігається у 68–93% пацієнтів; у хворих на есенційну тромбоцитемію в фазі бластної кризи анемія спостерігається у 74%.

Анемія при пухлинних захворюваннях системи крові розвивається в наслідок багатьох патогенетичних процесів, з яких в більшості випадків вона викликана вираженою пухлинною інфільтрацією з витісненням нормального гемопоезу, пригніченням еритропоезу прозапальними

цитокінами (фактор некрозу пухлин (ФНО)- α , інтерлейкін-1, інтерферон- γ та інші), зниженням секреції ендogenous еритропоетину та супресією чутливості рецепторів еритропоетину, дизеритропоезом, гемолізом, порушенням обміну заліза – в основі якого лежить підвищення продукції гепсидину, феритину та трансферину, геморагічним синдромом.

Основними механізмами розвитку анемії, що індукована хіміотерапією, є безпосередній вплив цитостатичних препаратів на кістковий мозок та порушення функції нирок. Відомо, що пусковий механізм розвитку анемії індукується практично всіма цитостатичними препаратами. Багато цитостатичних препаратів, що використовуються для лікування онкологічних хворих, пригнічують проліферацію ендотеліальних клітин попередниць (ЕКП) в кістковому мозку (КМ).

Ключовим механізмом анемії злоякісних новоутворень є неадекватна реакція еритропоетину на ступінь анемії, що проявляється зменшенням його продукції та зниженням чутливості еритроїдних клітин – попередниць до еритропоетину. Низький рівень еритропоетину в сироватці крові постійно виявляється у пацієнтів з солідними пухлинами. Втрата взаємозалежності між рівнями еритропоетину в сироватці крові та вмістом гемоглобіну свідчить про відсутність нормального механізму негативного зворотного зв'язку, що стимулює продукцію еритропоетину. Тим не менш, з'явилися роботи, що свідчать про те що у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та важким ступенем анемії до початку терапії рівень еритропоетину в сироватці крові перевищує показники у пацієнтів з нормальним рівнем гемоглобіну, тоді як після корекції рівня гемоглобіну концентрація рівня еритропоетину в сироватці крові достовірно знижується.

Одним з важливих прогностичних факторів при пухлинних захворюваннях є рівень гемоглобіну. Отримані дані, що свідчать про вагому різницю в загальній виживаності, досягненні локального контролю та контролю над віддаленими результатами у хворих зі зниженим рівнем

гемоглобіну. Загальним висновком для всіх цих досліджень є те, що критичним фактором у досягненні протипухлинного контролю є не початковий рівень гемоглобіну, а той рівень, що досягається чи підтримується в період проведення терапії. Оскільки саме в зв'язку з розвитком гіпоксії, анемія впливає на ріст пухлини та її метастазування. Гіпоксія здатна індукувати зміну всередині пухлинної клітини з експресією ендотеліального фактору росту, який стимулює ангиогенез та збільшує потенціал для росту пухлини та її метастазування. Симптоми прояву анемії різноманітні, що обумовлені розвитком гіпоксії в органах та тканинах з наступним порушенням їх функцій. Ступінь виразності цих симптомів залежить від важкості анемії, швидкості з якою вона виникла, компенсаторних механізмів, основного захворювання та супутньої патології, функції серцево-судинної та дихальної систем, а також фізичного стану пацієнта. Клінічні прояви анемічного синдрому залежать не тільки від рівня гемоглобіну, а і швидкості його зниження. Анемія, що повільно розвивається у молодих пацієнтів довго не проявляється, аж до значного чи швидкого зниження рівня гемоглобіну.

В той же час літні пацієнти, що мають супутню патологію з боку серця, гірше переносять навіть незначне, але швидке зниження рівня гемоглобіну. Одним з найчастіших симптомів анемії є швидка втомлюваність (слабкість), що значно знижує якість життя хворих. Цей симптом зустрічається у 75% онкологічних хворих. Нерідко помірною анемією є причиною незадовільної якості життя хворих, проявом її є швидка втомлюваність, дратливість, порушення сну, пригніченим настроєм, зниженням працездатності та переносимості фізичних навантажень, відзначають порушення концентрації уваги та інше.

1.3 Сучасні принципи лікування анемії у пацієнтів з онкогематологічними та онкологічними захворюваннями

Якщо розглядати проблему в історичному аспекті, то до 80-х років минулого сторіччя основним методом лікування анемії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями була трансфузійна терапія із застосуванням еритроцитарної маси. Відомо, що застосування трансфузійних засобів поєднано з низкою негативних факторів, про наявність яких необхідно пам'ятати. Після проведення трансфузійної терапії можуть розвинутиись посттрансфузійні реакції та ускладнення, вирогідність яких збільшується паралельно зі збільшенням кількості трансфузій. Частота виникаючих ускладнень, ризик HLA-імунізації, зміни епідеміологічної ситуації та усвідомлення високого ризику інфікування хворих, в першу чергу ВІЛ, вірусами гепатитів (HCV, HBV, HIV), цитомегаловірусом, NYLV-1 та ін. призвели до певної впорядкованості показань до трансфузій. Трансфузії еритроцитарної маси можуть підсилити пригнічення продукції ендogenous еритропоетину, що призводить до ще більшого пригнічення еритропоезу та до посилення залежності від трансфузій донорських еритроцитів. Саме тому для компенсації ризику, що пов'язаний з замісними трансфузіями донорських еритроцитів, трансфузійна «межа» (рівень гемоглобіну, за якого проводять замісні трансфузії) по можливості знижується. При такому підході анемія лишається майже без лікування у багатьох хворих.

Показами до трансфузії еритроцитів у хворих з онкологічними захворюваннями є: зниження рівня гемоглобіну (< 70 г/л), еритроцитів ($< 2,5 \times 10^{12}$ /л) та гематокриту ($< 0,25$ л/л). Підвищення рівня гемоглобіну до 80–90 г/л достатньо для купування клінічно значимих проявів анемії (задишка та тахікардія) та усунення гіпоксії тканин.

З метою обґрунтованого прийняття рішення про доцільність застосування стимуляторів еритропоезу необхідно визначити прогностичні

фактори, що впливають на ефективність лікування. Раніш велику увагу приділяли початковій (базальній) концентрації рекомбінантного еритропоетину в сироватці крові. Застосування цього критерію базовано на тому, що хворі з анемією, у яких спостерігається дефіцит ендogenous еритропоетину, мусять реагувати на рекомбінантний еритропоетин краще, ніж пацієнти з анемією, але адекватною продукцією еритропоетину. Ця пропозиція не була доведена всіма дослідниками і тому не є універсальним методом прогнозу на терапію рекомбінантним еритропоетином.

Як і багато інших препаратів, рекомбінований еритропоетин має і побічні ефекти. Але більшість з них пов'язана не з дією препарату, а з безпідставно швидким приростом гемоглобіну чи його високим цільовим рівнем, що пов'язано загрозою тромбоемболічних ускладнень. Тому необхідно ретельно контролювати рівень гемоглобіну, і, якщо за перші два тижні терапії приріст гемоглобіну > 10 г/л або перебільшив рівень 110 г/л, то доза рекомбінантного еритропоетину має бути зменшена. Ризик тромбоемболічних ускладнень підвищений у хворих з вперше встановленим активним пухлинним захворюванням, тому їх лікування варто почати зі специфічної терапії, досягти редукції пухлинної маси, а в подальшому, зважаючи на рівень гемоглобіну, вирішити питання про призначення рекомбінантного еритропоетину. Пацієнтам, що отримують рекомбінантний еритропоетин, необхідно періодично вимірювати артеріальний тиск, бо існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії, та контролювати вміст тромбоцитів, бо описані випадки розвитку тромбоцитозу. Іноді виникає головний біль та алергічні реакції, та ці ускладнення зустрічаються нечасто та легко усуваються.

Використання внутрішньовенних препаратів заліза в комбінації з препаратами рекомбінантного еритропоетину вже сьогодні є реальною альтернативою призначання трансфузій еритроцитів. Розрахунки свідчать про те, що ін'єкційні препарати заліза, за умов їх правильного призначення,

мають високу клінічну ефективність, сприяють швидкому одужанню хворих, скорочують строки лікування та перебування хворих в стаціонарах, знижують вартість лікування.

Враховуючи кінетичні (лабільні, стабільні) чи термодинамічні форми (слабкі, сильні) умовно препарати заліза для парентерального застосування поділяють на чотири види. Вони розрізняються по стабільності комплексів, молекулярній масі, токсичності, гістотоксичності, фармакокінетиці та наявності побічних (небажаних) явищ.

З накопиченням нових даних про фундаментальну роль гепсидину в регуляції метаболізму заліза, в клінічній практиці почалась нова ера застосування внутрішньовенних препаратів заліза останнього покоління. Гепсидин є негативним регулятором гомеостазу заліза (підвищення рівня заліза в сироватці крові збільшує концентрацію гепсидину і «вимикається» механізм всмоктування та транспорту заліза в організмі). Гепсидин є білком гострої фази запалення, тобто при запальних процесах його концентрація збільшується в сотні разів. При запальному процесі чи високій активності пухлини рівень гепсидину в крові значно підвищується та блокує всмоктування заліза, призводячи до його функціонального дефіциту в організмі.

Успішно подолати проблему функціонального дефіциту заліза в організмі допомагають препарати заліза для внутрішньовенного введення останнього покоління. Внутрішньовенні препарати заліза рекомендують в багатьох випадках анемічного синдрому в онкології та онкогематології.

Протягом останніх десятирічь добре зарекомендував себе препарат залізо(III)-гідроксид сахарозний комплекс (Венофер), що складається з полінуклеарного комплексу заліза, що нагадує структуру феритину.

Його застосування продовжує відкривати все нові можливості для **внутрішньовенної феротерапії**. Залізо(III)-гідроксид сахарозний комплекс містить залізо в неіонній формі і представляє собою водорозчинний

сахарозний комплекс гідроокису заліза (III). Розміри молекули залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу не дозволяють йому виводитись нирками, а стабільність молекули ідеально відповідає фізіологічним процесам засвоєння заліза. Іони заліза легко звільняються з молекули залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу в фізіологічних умовах. Активним компонентом препарату залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу є сахарозний комплекс заліза (20 мг заліза в 1,0 мл ін'єкційного розчину), препарат вводять шляхом крапельної інфузії, тривалої ін'єкції чи в венозну ділянку діалізної системи. Випускається препарат в ампулах по 5,0 мл для внутрішньовенного застосування, кожна ампула містить 100 мг заліза в формі залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу, перед інфузією препарат розводять відповідною кількістю фізіологічного розчину.

Фармакокінетичні дослідження довели, що вже через п'ять хвилин після інфузії препарату його високий рівень активності спостерігають в печінці та в кістковому мозку, що свідчить про те, що залізо з препарату стає швидко доступним для забезпечення процесів еритропоезу. Через добу після внутрішньовенного введення концентрація заліза сироватки крові знижується до первинного рівня і близько 75% введеної кількості препарату виводиться з організму. Проте, завдяки оптимальній стабільності залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу спостерігається швидкий обмін заліза між безпосередньо комплексом та залізов'язуючими та залізотранспортуючими білками (трансферин та феритин), що забезпечує швидку та ефективну корекцію недостатності заліза та його доставку до органів-цілей, на сам перед, до кісткового мозку. Дослідження генотоксичності показали відсутність мутагенного чи кластогенного потенціалу у залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу.

Доза та схема дозування залізо(III)-гідроксид сахарозного комплексу визначаються індивідуально у кожного пацієнта на підставі відповідних розрахунків. Розраховують загальний дефіцит заліза по наступній формулі:

загальний дефіцит заліза [мг] = маса тіла [кг] помножена на (нормальний рівень гемоглобіну мінус рівень гемоглобіну у пацієнта) помножена на коефіцієнт 0,24 плюс депоноване залізо [мг]. Існують таблиці з готовими розрахунками (вони враховують масу тіла пацієнта та рівень його гемоглобіну).

Останнім часом, все більше клініцистів використовують препарат нового покоління для внутрішньовенного введення – заліза карбоксимальтозат (Феринжент), що показаний для поповнення заліза в організмі в ситуаціях. Протипоказано препарат лише у випадках відомої гіперчутливості до нього чи будь якому зі складових компонентів, при інших мікроцитарних анеміях не пов'язаних з дефіцитом заліза, наявності симптомів перевантаження залізом чи порушенні утилізації останнього та в першому триместрі вагітності. В 1,0 мл нерозведеного препарату заліза карбоксимальтозату міститься до 0,24 ммоль (5,5 мг) натрію, про що не варто забувати при лікуванні хворих, що отримують дієту з контрольованою кількістю солі. Застосування заліза карбоксимальтозату у дітей не вивчено, у зв'язку з чим, препарат не рекомендують призначати дітям у віці до 14 років.

Існують певні особливості дозування та застосування заліза карбоксимальтозату, що необхідно враховувати при його призначенні. Перед усім, варто розрахувати оптимальну кумулятивну дозу препарату, яку в подальшому категорично не можна перевищувати. При розрахунках для пацієнтів з надлишковою масою тіла при визначенні потреби в залізі рекомендують використовувати нормальне співвідношення маси тіла до об'єму крові. Кумулятивну дозу, що необхідна для відновлення рівня гемоглобіну в периферійній крові та відновлення заліза в депо, розраховують по формулі Ганзоні (Ganzoni) : кумулятивний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) помножена на (цільовий рівень гемоглобіну мінус

наявне значення рівня гемоглобіну (г/дл) помножене на коефіцієнт 2,4 плюс вміст депонованого заліза (мг)).

У пацієнтів з масою тіла до 66 кг розраховану кумулятивну дозу варто округлити в бік зменшення до найближчих 100 мг, з масою тіла більше 66 кг – до найближчих 100 мг.

Заліза карбоксимальтозат призначають у вигляді болюсних внутрішньовенних ін'єкцій в дозі, що не перевищує максимальну разову дозу 4 мг (200 мг заліза) на добу, але не більше 3 разів на тиждень, а також у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій в дозі, що не перевищує максимальну разову дозу 20 мл (1000 мг заліза) на добу, але не більше 0,3 заліза карбоксимальтозату (15 мг заліза) на кг маси тіла і не більше розрахованої кумулятивної дози. У вигляді внутрішньовенних інфузій препарат не рекомендують вводити частіше за 1 разу на тиждень.

Перед початком внутрішньовенного застосування заліза карбоксимальтозату також рекомендують визначитись з методом призначення препарату – болюсна ін'єкція, крапельна інфузія чи під час сеансу гемодіалізу нерозведеним напряму в венозну ділянку діалізної системи. Заліза карбоксимальтозат в останні роки успішно використовують в лікуванні : важких маткових кровотеч, лікуванні залізодефіцитної анемії при хронічній серцевій недостатності, корекції функціонального дефіциту заліза при онкогематологічних та онкологічних захворюваннях.

1.4. Еритропоетин та індикатори виживаності онкологічних хворих з анемічним синдромом.

Анемія (зниження рівня гемоглобіну менше 120 г/л) – одне з найбільш частих супутніх захворювань у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. За даними, що опубліковані ECAS (European Cancer Anemia Survey), анемія зустрічається у 53% хворих на гемобластоми та у 36% пацієнтів з солідними злоякісними новоутвореннями. Однак, лише 40% хворих з анемією, отримували лікування, що направлене на підвищення рівня гемоглобіну. В той же час наслідки анемії можуть бути більш негативними, ніж це прийнято вважати.

За даними сучасних досліджень встановлено, що анемія значно погіршує якість життя хворих з пухлинами. У численних дослідженнях було показано, що слабкість, погана переносимість фізичного і розумового навантаження значно зростають при зменшенні вмісту гемоглобіну крові нижче за 120 г/л. Результати багатьох досліджень свідчать, що анемія є також незалежним негативним чинником прогнозу для пацієнтів як з солідними новоутвореннями, так і з гемобластомами. Аналіз 60 клінічних досліджень показав, що наявність анемії значно скорочує тривалість життя онкологічних хворих при співставленні з іншими несприятливими чинниками ризику.

Найбільш поширеним методом корекції анемії пухлинного захворювання до останнього часу були трансфузії донорської еритроцитарної маси. Цей метод відносно недорогий і дозволяє швидко відновити нормальні показники гемоглобіну. До негативних сторін цього методу відносять ризик трансфузійних реакцій (групова несумісність, анафілаксія, цитратні реакції), можливість передачі інфекції (віруси гепатиту, вірусу імунодефіциту людини і інші), а також гемосидероз внутрішніх органів. Істотним недоліком корекції гемоглобіну шляхом переливання донорських

еритроцитів є короткочасність ефекту. Без повторних, іноді багаторазових трансфузій анемія швидко прогресує. Виявлення нових збудників інфекцій, потенційно небезпечних для реципієнтів донорської крові ставить нові питання тестування крові донорів, що може збільшити вартість трансфузій. Окрім того, ВООЗ відзначає щорічне скорочення числа донорів на 10-15% у всіх країнах, у зв'язку з чим рекомендує максимально регламентовано використовувати препарати крові і застосовувати методи корекції анемії, альтернативні трансфузіям. Одним з таких методів є застосування рекомбінантного еритропоєтину. Взаємодія даного цитокіну із специфічними рецепторами стимулює виживання (антиапоптотична дія), проліферацію і диференціювання гемопоетичних клітин еритроїдного паростка кровотворення. Зрештою еритропоєтин викликає стабільне і тривале збільшення продукції еритроцитів кістковим мозком.

Європейське товариство з вивчення та лікування раку (EORTC) в своїх рекомендаціях 2004 року і їх перегляді 2006 року відзначає, що пацієнти, які отримують хіміотерапію та/або радіотерапію, повинні отримувати еритропоєтини у разі зниження рівня гемоглобіну до 90-110 г/л залежно від наявності симптомів анемії (слабкість, серцебиття і зниження переносимості фізичного навантаження). При інтенсифікації хіміотерапії або наявності інших чинників розвитку анемії (ураження кісткового мозку, чисельні курси хіміотерапії) доцільне призначення препарату еритропоєтину при асимптоматичній анемії легкого ступеню (≤ 119 г/л).

Систематичний аналіз результатів контрольованих досліджень свідчить про те, що застосування еритропоєтину у онкологічних хворих з анемією призводить до підвищення рівню гемоглобіну у 60-70% випадків. При цьому застосування еритропоєтину супроводжується значним поліпшенням якості життя онкологічних хворих і скороченням потреби в замісних трансфузіях.

Однак сьогодні застосування еритропоетину в онкології породжує ряд питань. За даними експериментальних досліджень van der Meer P. та співавтори (2005), встановлено, що еритропоетин здатний викликати мобілізацію ендотеліальних попередників, що теоретично може сприяти ангіонеогенезу. Описана наявність рецепторів до еритропоетину на поверхні клітин багатьох пухлин (гліобластома, меланома, рак стравоходу, шлунку, товстої кишки, легень, молочної залози, яєчників, гемобластозах) та на ендотеліальних клітинах. Відомо, що стимулювання цих рецепторів в експерименті може викликати антиапоптичну дію і розростання пухлини. З іншого боку, щільність еритропоетинних рецепторів на вказаних клітинах часто незначна, і можливі псевдопозитивні дані, у зв'язку з низькою чутливістю методів, заснованих на використанні антитіл. Крім того, неясна функціональна активність наявних рецепторів. Суперечливі дані щодо впливу еритропоетину на проліферацію пухлинних клітин, ефект цитостатиків та опромінювання. У деяких дослідженнях показано, що еритропоетин підвищує резистентність мієлобластів та клітин солідних пухлин до цитостатиків. У інших, навпаки, застосування еритропоетину на моделі ксенографта раку легені і раку яєчників у мишей викликало посилення цитостатичного ефекту. Концентрація еритропоетину, що використовувалась у більшості експериментальних моделей була в десятки та сотні разів перевищена максимально досягну в клініці, що породжує питання про інтерпретацію цих результатів. Отже, сумарний аналіз даних преклінічних досліджень не дає можливості однозначно інтерпретувати вплив еритропоетину на перебіг пухлинного процесу.

Клінічні дані виявилися також суперечливими. Одним з перших досліджень, аналізували вплив еритропоетину на показники виживання, є робота T.J.Littlwood та співавтори (2001 р.), у якій проаналізовані клінічні дані 375 хворих з анемією, що отримували режими хіміотерапії з приводу

солідних пухлин і гематологічних новоутворень немієлоїдної природи. Хворим призначався еритропоетин в дозі 150 МО/кг три рази на тиждень протягом 6 місяців (251 хворий) або плацебо (124 хворих). Результати показали, що у пацієнтів, які отримували еритропоетин, потреба в замісних трансфузіях була значно нижчою порівняно з хворими, які отримували плацебо ($p=0,0057$). Окрім того, у хворих в групі, що отримували еритропоетин, значно підвищувався рівень гемоглобіну крові ($p<0,001$) і поліпшувалися показники якості життя ($p<0,05$). Медіана тривалості життя склала 17 місяців для хворих, які отримували еритропоетин та 11 місяців – в групі плацебо. Загальне виживання по Каплан - Майер за 12 місяців мало тенденцію до збільшення в групі хворих, які отримували еритропоетин ($p=0,13$, long-rank-тест). Це стосувалось як хворих з гемобластозами, так і хворих з солідними новоутвореннями.

В основному дослідженні, що було проведено Leyland-Jones В. Та співавтори (2003 р.), вивчали призначення еритропоетину не стільки з метою контролю анемії, скільки з метою підвищення чутливості пухлини до хіміотерапії або променевої терапії, і поліпшенні результатів лікування. У першій з них – у хворих з метастатичним раком молочної залози з анемією або без (допускався рівень гемоглобіну 130 г/л і нижче) проводилась хіміотерапія на фоні застосування еритропоетину або плацебо протягом року. Однак, дослідження було зупинене достроково, оскільки частота прогресування пухлини (6 проти 3%) та частота тромбоемболічних ускладнень (1 проти 0,2%) була вища в групі одержуючих лікування еритропоетином. Це знайшло віддзеркалення у зниженні загального виживання. Подальший аналіз цього дослідження виявив дисбаланс у віці, тяжкості стану, кількості метастатичних уражень і ризику тромбозів (дослідження не було стратифіковане по чинниках ризику) у бік більшого

числа чинників несприятливого прогнозу у тих хворих, що отримували еритропоетин. Гормональний рецепторний статус не вивчався. Крім того, основна відмінність в летальності спостерігалась в перші 4 місяці застосування еритропоетину, що навряд чи пов'язане з препаратом.

У іншій роботі еритропоетин або плацебо призначали хворим з пухлинами голови та шиї на фоні опромінювання після або без оперативного втручання. Як і в попередньому дослідженні, критерії включення дозволяли задіювати пацієнтів без анемії або з легким ступенем анемії (рівень гемоглобіну менше 130 г/л у чоловіків та менше 120 г/л у жінок). Еритропоетин призначали за 2 тижні до опромінювання і продовжували лікування протягом 7-9 тижнів променевої терапії. Доза препарату склала 300 МО/кг 3 рази в тиждень, що в 2 рази перевищує стандартну. Результати цього дослідження розчарували. Частота локального прогресування ($p=0,007$), і загальне виживання ($p=0,02$) були нижчі в групі, які отримували еритропоетин. На жаль, і це дослідження не дало можливості чітко визначити вплив еритропоетину на перебіг пухлини, оскільки частота неоперабельних випадків (45% проти 30%), кількості пацієнтів із IV стадією (85% проти 70%), рецидивами до початку лікування (15% проти 7%), що палять (55% проти 40%) та із статусом більше N2 (63% проти 51%) були вище в групі, що отримували еритропоетин. Це зробило аналіз всіх включених хворих малоінформативним через велику частоту порушень протоколу в групі пацієнтів з поширенішим захворюванням. Аналіз показників виживання і місцевого контролю пухлини у пацієнтів, що отримали лікування відповідно до протоколу (дотримання параметрів променевої терапії і прийом як мінімум 80% досліджуваного препарату), не показав ніяких відмінностей між групами еритропоетину і плацебо ($p=0,11$).

Слід зазначити, що обидві зазначені роботи були дослідженнями, в яких еритропоетин застосовувався за межами рекомендованих показань відносно початкового рівня гемоглобіну і рівня, що рекомендується для підтримки. У зазначеної частини пацієнтів в групі, яка отримувала еритропоетин зберігався нормальний рівень гемоглобіну на фоні лікування, що свідчать про недоцільність застосування еритропоетинів при нормальних показниках гемоглобіну у більшості хворих в основній групі. Не дивлячись на методичні питання, ці дослідження привернули велику увагу, і було проведено 2 мета аналізи результатів контрольованих досліджень з метою визначення впливу еритропоетинів на показники виживання онкологічних хворих. Аналіз результатів 57 контрольованих досліджень всіх еритропоетинів (альфа, бета і дарпоетину), що включили 9353 хворих, показав, що їх застосування супроводжується значним зниженням потреби в замісних трансфузіях (відносний ризик 0,64; 95% довірчий інтервал 0,6 - 0,68), призводить до збільшення рівня гемоглобіну (3,34; 3,07 – 3,84). Додатковий аналіз 42 досліджень (8167 хворих з гемобластозами і солідними пухлинами) не виявив значного впливу застосування еритропоетинів на загальне виживання (1,08; 0,99-1,18). Другий мета аналіз, що врахував дані 9 контрольованих досліджень з використанням тільки еритропоетину бета, включав дані про 1413 хворих (у 56% з них були гемобластози і у 44% - солідні пухлини). Аналіз показав, що застосування еритропоетину бета супроводжується уповільненням прогресу пухлини порівняно з плацебо або стандартною терапією (0,78; 0,62 – 0,99; $p=0,042$, long-rank-тест). Цей мета аналіз підтвердив дані про безпечність застосування еритропоетину. Окремий аналіз підгрупи пацієнтів з солідними пухлинами змін до загальних висновків не вніс.

В той же час ці мета аналізи включали рівень досліджень, в яких не ставилось завдання контролю загального виживання, що в значній мірі

знецінює їх висновки. Прояснити ситуацію могло тільки проспективне контрольоване дослідження, яке б врахувало недоліки попередніх і в першу чергу фіксувало б довготривале загальне виживання і виживання без прогресу, в другу – побічні ефекти еритропоєтину, здатні вплинути на прогноз (тромботичні ускладнення). Таке дослідження було недавно закінчене, перші результати представлені групою авторів Aapro M., Barnadas A., Leonard R.C. та співавтори. У дане дослідження було включено 463 пацієнтки з метастатичним раком молочної залози і рівнем гемоглобіну, що не перевищує 130 г/л, яким проводилась хіміотерапія. Це показує, що воно було побудоване схожим чином з передчасно зупиненим обговорюваним дослідженням. Еритропоєтин бета (Рекормон) призначали 1 раз на тиждень в дозі 30 000 МО, тобто в тій же сумарній дозі впродовж 6 місяців. Хворі контрольної групи отримували плацебо. Групи були сопоставимі за віком, тяжкості стану, рецепторному статусу, тривалості попереднього лікування і початковому рівню гемоглобіну, що склав 115 г/л для групи, яка отримувала еритропоєтин (Рекормон) та 112 г/л для групи плацебо. При медіані спостереження 1,5 року. При порівнянні кривих загального виживання (відносний ризик 1,07; $p=0,522$) і виживання без прогресу (1,07; $p=0,448$) відмінностей між групами виявлено не було. Відмічена значна перевага у виживанні без замісних трансфузій в групі еритропоєтину (0,59; $p=0,0097$).

Частота тромботичних ускладнень була вища в групі тих, які отримували еритропоєтин бета (13% проти 6%) в основному за рахунок поверхневого тромбофлебиту. Частота важких тромбоемболій статистично не відрізнялась у групі хворих, які отримували еритропоєтин та плацебо, і склала 4% і 3% відповідно. По 4 пацієнти в кожній групі померли від цих ускладнень. Автори роблять висновок, що застосування еритропоєтину бета в дозі 30 000 МО 1 раз на тиждень добре переноситься і не впливає

на загальне виживання хворих з метастатичним раком молочної залози, що отримують хіміотерапію.

Висновок. Застосування еритропоетину у пацієнтів з пухлинними захворюваннями супроводжується збільшенням рівня гемоглобіну, скороченням потреби в замісних трансфузіях і позитивно впливає на якість життя. Застосування еритропоетину у хворих зі злоякісними новоутвореннями не спричинює негативного впливу на загальне виживання хворих. Застосування еритропоетину може супроводжуватись деяким підвищенням тромботичної готовності у хворих з пухлинними захворюваннями, але потрібні додаткові дослідження для розшифровки механізму цього впливу і розробки методів профілактики. Враховуючи, що у всіх хворих з онкологічною патологією підвищений ризик виникнення тромботичних ускладнень є необхідним проведення контролю згортуючої системи крові.

1.5 Патолофізіологічні механізми формування метаболічних порушень при анемії злоякісних новоутворень.

Гіпоксія є універсальним патологічним процесом, що супроводжує і визначає розвиток самої різноманітної патології. Узагальнено гіпоксію можна визначити як невідповідність потреб клітини в енергії і енергопродукції в системі мітохондріального окислювального фосфорилування. Причини порушення енергії в гіпоксичній клітині неоднозначні. Насамперед, це розлади зовнішнього дихання, порушення кровообігу в легенях, зміни кисневотранспортної функції крові, порушення системного, регіонального кровообігу і мікроциркуляції, ендотоксемія. Безпосередньою причиною її виникнення в переважній більшості патологічних станів є зниження доставки кисню до мітохондрій, що

супроводжується пригніченням мітохондріального окислення. Порушення останнього призводить до пригнічення спорідненого з ним фосфорилування і, як наслідок, викликає прогресуючий дефіцит аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) – універсального джерела енергії в клітині. Дефіцит енергії є суттю будь-якої форми гіпоксії і обумовлює якісно однотипні метаболічні та структурні зрушення в різних органах і тканинах. Зменшення концентрації АТФ в клітинах призводить до зменшення її інгібіторної ролі і впливу на один із ключових ферментів гліколізу – фосфорутокіназу. Активованій гіпоксією гліколіз тільки частково компенсує нестачу АТФ, однак швидко виникає накопичення лактату і розвиток ацидозу із поступовим аутоінгібуванням гліколітичних процесів.

Проблема вторинних змін системи крові при різних за патогенетичними механізмами розвитку захворюваннях привертає увагу не тільки науковців, а й фахівців різних спеціальностей. Непересічну зацікавленість викликають і порушення з боку органів і систем на фоні порушень функціонування системи крові. Гіпоксія спричинює комплексну модифікацію функцій біологічних мембран – як порушуючи структуру подвійного ліпідного прошарку мембран, так і функціонування мембранних ферментів. Порушуються або модифікуються при цьому головні функції мембрани: бар'єрна, рецепторна, каталітична. Основними причинами означених порушень вважають енергодефіцит і його активацію на фоні фосфоліполізу і перекисного окислення ліпідів. Розпад фосфоліпідів і інгібування їх синтезу призводить до підвищення концентрації ненасичених жирних кислот і посиленню їх перекисного окислення. Останнє стимулюється в результаті пригнічення антиоксидантних систем через розпад і пригнічення синтезу їх білкових компонентів, насамперед, супероксидинмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази тощо. Дефіцит енергії при гіпоксії сприяє накопиченню кальцію в

цитоплазмі клітин, оскільки блокується енергозалежні процеси вилучення кальцію із цитоплазми клітин, що супроводжується активацією кальцій-залежної фосфоліпази. Один з захисних механізмів, що перешкоджає накопиченню кальцію в цитоплазмі, полягає в захопленні кальцію мітохондріями. Означене підвищується метаболічна активність мітохондрій, що спрямована на підтримку стабільності внутрішньомітохондріального заряду і перекачування протонів, що супроводжується посиленням розходом АТФ. Замикається хибне коло: нестача кисню порушує енергетичний обмін і стимулює вільно радикальне окислення, а активація вільно радикального окислення супроводжується ушкодженням мембран мітохондрій і лізосом, поглиблює дефіцит енергії.

За відсутності гіпоксії деякі клітини, наприклад, кардіоміоцити, отримують АТФ за рахунок розщеплення ацетил-КоА в циклі Кребса і основними джерелами енергії для них виступають глюкоза і вільні жирні кислоти. При адекватному кровопостачанні 60–90 % ацетил-КоА утворюється за рахунок окислення вільних жирних кислот,

а решта 10–40 % за рахунок декарбоксилювання піровиноградної кислоти (ПВК). Приблизно половина піровиноградної кислоти в клітинах утворюється за рахунок гліколізу, а інша половина – із лактату, що потрапляє в клітини з крові. Катаболізм вільних жирних кислот порівняно з гліколізом потребує більшої кількості кисню для синтезу еквівалентної кількості АТФ. При адекватному забезпеченні киснем клітин системи гліколізу і жирнокислотна знаходяться у стані динамічної рівноваги. При виникненні гіпоксії кількість кисню, що надходить до клітин, є недостатньою для окислення жирних кислот, в результаті чого в мітохондріях відбувається накопичення недоокислених активованих форм жирних кислот – ацилкарнітину, ацетил-КоА, які здатні блокувати аденіннуклеотидтранслоказу, що супроводжується пригніченням

транспорту синтезованого в мітохондріях АТФ в цитозоль, ушкодженням мембран клітин шляхом детергентної дії.

Компенсаторні шляхи для відновлення енергетичного статусу у клітині є наступні: підвищення ефективності використання мітохондріями дефіцитного кисню шляхом запобігання розбалансування окислення і фосфорилування, стабілізації мембран мітохондрій; зменшення інгібування реакцій циклу Кребса, особливо за рахунок підтримання активності сукцинатдегідрогеназної ланки; заміною втрачених компонентів дихального ланцюга; формування нових редокс-систем, шунтуванням перевантаженого електронами дихального ланцюга; економного витрачання кисню і зниження кисневого запиту тканин або інгібуванням шляхів його утилізації, які не є екстремними для підтримання життєдіяльності в критичних ситуаціях, наприклад, нефосфорилуюче ферментативне окислення – терморегуляторне, мікросомальне, тощо; неферментативне окислення ліпідів; збільшення утворення АТФ в процесі гліколізу без збільшення кількості лактату; зменшення витрачання АТФ на процеси, що не є важливими для підтримки життєдіяльності в екстремних ситуаціях, наприклад, різноманітні синтетичні відновлювальні реакції, функціонування енергозалежних транспортних систем тощо; введенням ззовні високо енергетичних сполук. Наразі одним із шляхів реалізації означених підходів є застосування фармакологічних препаратів – антигіпоксантів.

Морфологічні зміни розвиваються в динаміці і залежать від ступеню тяжкості гіпоксії. У реакції організму на гіпоксію виділяють дві стадії – компенсації та декомпенсації. У стадії компенсації завдяки компенсаторно-приспосувальним реакціям підтримується нормальне постачання тканин киснем. При виснаженні приспосувальних механізмів розвивається стадія декомпенсації.

Компенсаторно-приспосувальні реакції включаються шляхом рефлекторного посилення дихання, кровообігу, а також шляхом посилення транспорту кисню і змін тканинного обміну. Дихальні компенсаторні механізми: збільшення легеневої вентиляції за рахунок збудження хеморецепторів кровоносних судин через нестачу кисню і накопичення іонів водню; збільшення дихальної поверхні легень за рахунок вентиляції додаткових альвеол за поглибленого і частішого дихання. Гемодинамічні компенсаторні механізми: підвищення хвилинного об'єму серця внаслідок збільшення ударного об'єму і тахікардії; підвищення тонуусу кровоносних судин, пришвидшення кровообігу з подальшим розширенням судин; перерозподіл крові в бік переважного постачання її життєво важливим органам і забезпечення оптимального кровообігу в легенях, серці, головному мозку за рахунок зменшення кровопостачання шкіри, селезінки, м'язів, кишківника, які за цих обставин є депо крові. Гематогенними компенсаторними механізмами вважають: еритроцитоз – збільшення вмісту еритроцитів в периферичній крові за рахунок мобілізації з депо (відносний еритроцитоз) або посилення гемопоезу (абсолютний еритроцитоз); здатність гемоглобіну зв'язувати майже нормальну кількість кисню при значному зменшенні його напруження в крові; посилення дисоціації оксигемоглобіну на кисень і гемоглобін. Тканинними компенсаторними механізмами прийнято вважати: посилення здатності тканинних ферментів утилізувати кисень з крові, підтримувати досить високий рівень окисних процесів і здійснювати нормальний синтез АТФ всупереч гіпоксії; більш ефективне використання енергії окисних процесів за рахунок посилення спряженості процесів окислення і фосфорилування; посилення процесів безкисневого вивільнення енергії за допомогою гліколізу.

При виснаженні компенсаторно-приспосувальних механізмів розвивається киснева недостатність. Нестача кисню призводить до енергетичного голодування тканин, що лежить в основі всіх порушень при

гіпоксії. Для клітин характерним є зменшення аденілових нуклеотидів – АТФ і збільшення концентрації продуктів їх розпаду – АДФ, АМФ і неорганічного фосфату. Як результат, посилюється активність гліколізу, що в свою чергу призводить до зменшення вмісту глікогену і збільшення пірувату і лактату, або ж порушення їх співвідношення. Надлишок кислот сприяє розвитку метаболічного (негазового) ацидозу. По мірі його посилення сповільнюється інтенсивність обміну фосфопротеїнів і фосфоліпідів, знижується вміст в сироватці основних амінокислот, збільшується вміст у тканинах аміаку, виникає негативний азотистий баланс. Порушується ліпідний обмін, накопичуються продукти його обміну – кетонів тіла (ацетон, ацетооцтова і α -гідроксималяна кислоти), рівень яких у крові і сечі зростає. Нагромаджуються продукти перекисного окислення ліпідів, що призводить до пошкодження клітинних мембран та їх органолів. Порушується обмін електролітів і, перш за все, процес активного переміщення і розподілу іонів на біологічних мембранах. Збільшується кількість позаклітинного калію внутрішньоклітинного кальцію. Паралельно з біохімічними, виникають і значні структурні порушення клітин. Інтенсивність обміну речовин, потужність гліколітичної системи та запаси аденілових нуклеотидів у тканинах визначають їх неоднакову чутливість до нестачі кисню. З огляду на це, найчутливішою до гіпоксії є нервова система.

Гіпоксія є однією з можливих причин розладів гемодинаміки, в основному, за рахунок розвитку «гіпоксичної вазодилатації». Універсальним непрямим маркером ступеня гіпоксії периферичних тканин є рівень 2,3-дифосфогліцеринової кислоти (2,3-ДФГ) в еритроцитах. Гіпоксія периферичних тканин спричинює метаболічні зміни, порушення процесів синтезу та інактивації біологічно активних речовин, зокрема гістаміну, серотоніну, гепарину. Важливу роль даних біологічно активних речовин у формуванні та розвитку чисельних патологічних синдромів відмічають також інші автори. Біогенні аміни, а також гепарин, є

фізіологічно активними сполуками, що відіграють суттєву роль у патохімічних, патофізіологічних механізмах формування чисельних патологічних синдромів. Дані сполуки є універсальними медіаторами центральної (ЦНС) та периферичної нервової систем (ПНС).

Гістамінергічні нейрони знайдені в задньому гіпоталамусі, в межах туберомамільярних ядер. Їх нейрони мають зв'язки з кірковими та підкірковими структурами. У менших концентраціях гістамін виявлено в гіпокампі, базальних гангліях, стовбурі мозку та корі, ще менше його – в спинному мозку та мозочку. Також його знайдено в ендотелії дрібних кровоносних судин та в опасистих клітинах. Синтез гістаміну здійснюється в головному мозку шляхом декарбоксилування L-гістидину гістидиндекарбоксилазою. Свої ефекти він здійснює через два типи постсинаптичних рецепторів – H1 і H2. Синтез і викид даної речовини контролюється пресинаптичними ауторецепторами (H3 рецептори). Означені рецептори дифузно розповсюджені у всіх відділах ЦНС. Було встановлено, що гістамін приймає участь в контролі функцій гіпофізу (викид гормонів, таких як пролактин, вазопресин та адренкортикотропний гормон), в обміні речовин мозку, регуляції бадьорості, харчової поведінки. Дослідження також показали, що вестибулярна система багато іннервована гістамінергічними нейронами, – і вестибулярна функція та процеси вестибулярної компенсації здійснюються за участю нейротрансмісії гістаміну. Тобто існує функціональний зв'язок між гістамінергічною системою та центральними вестибулярними провідними шляхами. ВГ також відповідає за прояви вегетативних реакцій, за рахунок гістамінергічних шляхів від вестибулярних ядер до нейровегетативних центрів головного мозку. Саме цим пояснюються симптоми нудоти, блювоти, гіпергідрозу тощо, що супроводжують захворювання вестибулярного аналізатора.

Серотонін (5НТ) в центральній нервовій системі відіграє роль медіатора синаптичної передачі нервових імпульсів. Він синтезується специфічною системою нейронів, рухається по аксонах, досягає їх термінальних частин і, вивільняючись, взаємодіє з серотонінергічними рецепторами інших нейронів. Основна кількість нейронів, які здатні синтезувати серотонін, знаходяться в 9 ядрах шва (*nuclei raphe*), що розміщені в центральній частині середнього і довгастого мозку. Нейрони названих ядер та їх аксони розглядають як специфічну серотонінергічну систему мозку. Концентрація серотоніну відрізняється у різних відділах центральної нервової системи: найбільша – в області гіпоталамусу та середнього мозку, дещо менше його в таламусі, гіпокампі, мозочку і сірій речовині спинного мозку. У вільній кількості (22,8 мкг/г) виявили серотонін в епіфізі, притому в денний час – найбільші концентрації, а в нічний – найменші. D-серотонінергічні рецептори, які блокуються диетиламідом лізергінової кислоти та дибензиліном, локалізуються, в основному, в гладеньких м'язах внутрішніх органів. Взаємодія серотоніну з D-рецепторами супроводжується скороченням гладеньких м'язів. М-серотонінергічні рецептори які здатні блокуватися морфіном та деякими іншими речовинами, розміщені, головним чином, у вегетативних гангліях. Впливаючи на ці рецептори, серотонін здійснює гангліостимулюючий ефект. Т-серотонінергічні рецептори блокуються типіндолом. Вони розміщені в серцево-легеневій рефлексогенній зоні і саме через них серотонін здійснює коронарний і легеневий хеморефлекси. У центральній нервовій системі виявлені D- та М-рецептори, існує думка про наявність в головному мозку і Т-серотонінергічних рецепторів. Одним із біологічних механізмів підтримання в організмі оптимального рівня фізіологічно активного серотоніну є серотонінопексія. Суть цього феномена полягає у зв'язуванні ВС білками плазми крові і деякими клітинами. Зв'язаний серотонін втрачає свою фізіологічну активність. Основними білками плазми

крові, які здатні зв'язувати ВС є альбуміни. Опасисті клітини, клітини легеневої тканини, еритроцити, тромбоцити, гепатоцити також здатні зв'язувати ВС, але природа і механізми цього процесу відрізняються від зв'язування з білками. Підвищення рівня вільного серотоніну при анемії може також свідчити про блокування процесів інактивації ВС, так і про посилене його вивільнення із депо. За збільшенням ступеню вивільнення біогенних амінів із депо можна робити висновки про наростання метаболічного ацидозу. Серотонінергічна система мозку бере участь у регуляції загального рівня активності центральної нервової системи, циклів сну і бадьорості, загальної рухливої активності, емоційної поведінки, процесів пам'яті та навчання. При цьому важливим моментом є взаємодія серотонінергічної системи мозку з іншими нейромедіаторними системами, насамперед, норадренергічною. Беручи участь у регулюванні емоційного стану, серотонін відіграє значну роль у формуванні емоційної пам'яті. Прийом триптофану, який є основним джерелом для синтезу серотоніну, спричинює поглиблення сну і зменшення рухової активності у людини. Серотонінергічна система мозку приймає участь у регуляції сексуальної поведінки. Підвищення рівню серотоніну у мозку супроводжується пригніченням статевої активності. Серотонінергічна система мозку приймає участь у регуляції больової чутливості. Остання зменшується при збільшенні вмісту серотоніну в центральній нервовій системі, а за пригнічення його синтезу в мозку – збільшується. Згідно з експериментальними даними, вплив серотоніну на серцево-судинну полягає у змінах серцевого ритму і артеріального тиску, причому зміни останнього мають фазний характер: гіпотензія, яка виникає після введення серотоніну, змінюється гіпертензією, а після того знову розвивається гіпотензія. Це пояснюється тим, що на тонус судин серотонін здійснюється як пряму, так безпосередню дію, так і рефлекторну. На травний тракт серотонін впливає через посилення секреції пепсина і муцина слизовою оболонкою шлунку та

перистальтики кишечника. Вплив серотоніну серотоніну на функції багатьох ендокринних залоз обумовлено, очевидно, не тільки його безпосередньою дією, але й центральними механізмами. Серотонін бере участь у процесах гомостазу, оскільки вивільнення депонованого в тромбоцитах серотоніну супроводжується їх агрегацією і спазмом ушкодженої судини. Серотонін підвищує тромбопластичну активність, активність II, V, VI факторів зсідання крові. На дихальну систему серотонін впливає посилюючи бронхоспазм та змінюючи кровообіг у судинах легень та частоту дихання. Роль серотоніну у регуляції функцій периферичної нервової системи (ПНС) є мало вивченою. Однак відомо, що серотонін посилює передачу нервових імпульсів у вегетативних гангліях, а також підвищує їх реакції на подразнення струмом прегангліонарних волокон і введення гангліостимулюючих речовин, наприклад, ацетилхоліну. Дані розлади посилюють існуючу гіпоксію тканин мозку, супроводжуються метаболічними змінами та порушенням функціонування центральної та периферичної нервової систем.

Певну негативну роль у розвитку патогенетичних порушень, відіграє також активація симпато-адреналової системи, мембранні та імунні зміни, які полягають у підвищенні активності перекисного окислення ліпідів, пригніченні АОС, порушенні проникності та сорбційної спроможності мембран еритроцитів, зменшенні інсуліндепонуючої функції еритроцитів, дисфункції імунної системи.

Згідно думки С. В. Оковитого та А. В. Смирнова (2005) структура фармакологічних препаратів, що спричинюють антигіпоксичну дію може бути представлена наступним чином: інгібітори окислення жирних кислот; сукцинатвмісні і сукцинатутворюючі препарати; природні компоненти дихальних ланцюгів; штучні редокс-системи; макроергічні сполуки. Застосування антигіпоксантів і антиоксидантів при анемічній гіпоксії має

добрі перспективи, оскільки вони нормалізують саму основу життєзабезпечення клітин – її енергетику, яка визначає решту функцій.

1.6 Фізіологічна роль серотоніну, основні методи його дослідження в біосубстратах.

Серотонін (serotoninum): є біологічно-активною сполукою, гормоїдом, із групи індолілакіламінів. У хімічному відношенні серотонін є 3-(β -аміноетил)-5-гідроксиіндол- $C_{10}H_{12}N_2O$. Синоніми: 5-окситриптамін, ентерамін. Серотонін надзвичайно поширений в природі: його виявляють у рослин, молюсків і інших безхребетних, комах, тканинах усіх хребетних. У ссавців і людини значна кількість серотонін міститься ентерохромафінних клітинах кишечника (0,9–8,6 мкг/г), у зв'язку з чим він отримав назву ентерамін. Певні кількості серотоніну містяться в тромбоцитах людини і теплокровних тварин ($2,4 \pm 0,5$ мкмоль/г). Концентрація серотоніну в цільній крові, за даними різних авторів, коливається від 0,05 до 0,2 мг/л, або $0,28 - 1,14$ мкмоль/л. накопичується серотонін і в мастоцитах (тучних клітинах) шкіри, тканинах легень, травного тракту, нирок, селезінки, центральній нервовій системі. У ЦНС його концентрація відрізняється у різних відділах. Клітини, які здатні здійснювати захват попередників амінів і їх декарбоксилювання, синтезувати і накопичувати серотонін, відносять до системи клітин APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation). Спрощено утворення серотоніну із амінокислоти триптофан можна представити наступним чином: триптофан ($-CO_2-$) \rightarrow триптамін (гідроксилювання) \rightarrow серотонін.

Триптофан спочатку гідроксилюється під впливом триптофангідроксилази з утворенням 5-окситриптофана. На наступному етапі біохімічних перетворень 5-окситриптофан декарбоксилюється і перетворюється в серотонін. В нормі на утворення серотоніну

використовується до 3% триптофана, що поступає з їжею. Синтезований серотонін накопичується у клітинах APUD-системи у вигляді гранул, де міститься у зв'язаному із іншими сполуками стані, а решта (25%) – вільній формі.

Основною реакцією деградації серотоніну є окислювальне дезамінування під впливом моноамінооксидази. При цьому утворюється 5-оксиіндоллацетальдегід, який окислюється під впливом альдегіддегідрогенази до 5-оксиіндолілоцтової кислоти, яка виводиться нирками. У нормі ниркова екскреція цієї речовини складає $5,0 \pm 0,65$ мг/добу. Одним із біологічних механізмів підтримання в організмі оптимального рівня фізіологічно активного серотоніну є серотонінпексія. Вперше серотонінпексія була описана J.L.Parrot (1959). Суть цього феномена полягає у зв'язуванні ВС білками плазми крові і деякими клітинами. Зв'язаний серотонін втрачає свою фізіологічну активність. Основними білками плазми крові, які здатні зв'язувати ВС є альбуміни. Одна молекула альбуміну здатна зв'язувати 11 молекул серотоніну. Опасисті (тучні) клітини, клітини легеневої тканини, еритроцити, тромбоцити, гепатоцити також здатні зв'язувати ВС, але природа і механізми цього процесу відрізняються від зв'язування з білками. Інтенсивність зв'язування серотоніну кількісно визначають за величиною серотонінопектичного індекса (СПІ). В нормі за даними спектрофотометричного метода, він складає 30–40%. Це значить, що 50 мкг серотоніну, який додають до 1 мл діалізованої сироватки крові, зв'язуються нею на 30–40%.

Серотонінопексичний індекс визначають і за внутрішньошкірною пробою. Для цього розчин серотонінкреатинсульфата, змішаного та інкубованого з плазмою крові людини, яку обстежують, вводять внутрішньошкірно. Контролем є внутрішньошкірне введення 0,2 мл суміші із 0,1 мл 0,1% розчину серотонінкреатинсульфата і 0,1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Через 20 хвилин визначають площу почервоніння

в місцях ін'єкцій. За негативної реакції площа почервоніння на місці введення суміші плазми крові з розчином серотонінкретинсульфата має бути меншою за площу почервоніння в місці ін'єкції суміші розчину, який є контролем. За позитивної реакції площі почервоніння в обох випадках однакові. За різко позитивної реакції почервоніння шкіри в області введення суміші плазми і розчину серотонінкретинсульфату значно перевищує контроль.

Для визначення серотоніну в тканинах використовують, головним чином, гістохімічні методи дослідження, які базуються на відновленні аміачного срібла, реакції з солями діазонія або хромафінній реакції. У біологічних об'єктах серотонін визначають за допомогою біологічних, хімічних, хроматографічних і флюориметричних методів дослідження. Розроблено методи одночасного визначення вмісту серотоніну і гістаміну у одній пробі біосубстрату (Михайличенко Б.В., Видиборець С.В. Метод одночасного флюориметричного визначення біогенних в аналізованій пробі біосубстрату // Лаб. Діагностика.–1999.–№2.–с.58–61). Визначення рівня серотоніну має як діагностичне так і прогностичне значення при різних захворюваннях в онкології.

Отже, серотонін є фізіологічно активною сполукою, що відіграє суттєву роль у метаболізмі та патохімії і патофізіології чисельних патологічних процесів. Визначення його вмісту у біосубстратах за різних станів є актуальним і перспективним напрямком досліджень вторинних порушень в онкології.

1.7 Гістамін та пухлинна проліферація.

Гістамін – (бета-імідазолін-4(5)-етиламін) є біогенним фізіологічно активним гетероциклічним аміном. Наразі виявлено і ідентифіковано 12 похідних гістаміну в тканинах живих істот. Їх наявність пояснюють присутністю в молекулі гістаміну двох реакційно спроможних центрів: ядра аміногрупи (NH-) та бокового ланцюга аміногрупи (NH₂-), завдячуючи яким існує означений спектр похідних гістаміну. Встановлено існування певної залежності між конформацією молекули гістаміну і її біологічною активністю. Вважають, що молекула гістаміну найбільш активна, коли боковий ланцюжок повністю вигнутий і знаходиться в трансформі, а атоми С і Комплементарні із імідазольним кальцієм, що забезпечує максимальну відстань між азотом імідазольного кільця і атомом азоту аміногрупи. Заміщення водню при атомах азоту робить гістамін неактивним по відношенню до рецептора.

Гістамін є складовою частиною майже всіх тканин, біологічних рідин і випорожнень тварин і людини. Найбільше його знаходиться в шкірі, тканинах травного тракту, легень, тобто в тканинах, що максимально контактують із зовнішнім середовищем. Частіше гістамін визначають в крові, плазмі, сечі, слині, спинномозковій рідині, тканинах, рідше – волоссі, поті, слизі носових ходів, жовчі. В крові гістамін локалізується, в основному, в базофільних і еозинофільних лейкоцитах. Нормальний вміст гістаміну в цільній крові людини становить 40 – 70 нг/мл, а у плазмі – на 1 – 2 порядки нижче.

В організмах тварин і людини гістамін синтезується з білків їжі при декарбоксилуванні гістидину бактеріями кишечникової флори групи E.coli, та частково, в незначних кількостях, безпосередньо з їжі – екзогенний, та шляхом внутрішньоклітинного декарбоксилування гістидину гістидиндекарбоксилазою – ендогенний.

В свіжих фруктах і овочах (томати, банани, сливи), гістамін міститься у кількостях, що не перевищують його безпечні рівні. В той же час, пиво, вино, сир, консервована риба в олії, квашена капуста, консервовані овочі можуть містити токсичні кількості гістаміну.

Фізіологічна роль і метаболізм. Гістамін, що вивільнився в кров чи тканини, метаболізується трьома шляхами: дезамінування діаміноксидазою або гістаміназою з утворенням імідазолоттової кислоти через 4-імідазолкарбоксіальдегід; метилірування з утворенням 1-метилгістаміну або N-метилгістаміну з допомогою ферменту гістамін-N-метилтрансферази; ацелірилюванням з утворенням 4-(бета-ацетиламіноетил)імідазолу за допомогою ферменту ацетилази (є у бактерій, не виявлена – у хребетних).

Гістамін є тканинним гормоном, медіатором у нервовій системі, стимулятором і інгібітором внутрішньоклітинних, тканинних, органних перетворень, а також фармакологічним препаратом. Реакції, що викликаються гістаміном, нерідко виходять за межі гомеостазу і супроводжуються патологічними порушеннями як в органах, так і в організмі в цілому. Присутність його кількостях, що перевищують «фармакологічні», нерідко викликають порушення нормальної життєдіяльності організму. Токсичний ефект гістаміну посилюється такими препаратами як інгібітори моноамінооксидази, алкоголем, іншими біологічно активними амінами.

Патофізіологічна роль. Існує думка, що прогресування хронічних захворювань, в значній мірі, обумовлене пагубним впливом порушення біоритмів на тканини і органи в наслідок дефіциту енергії, що виникає в наслідок цього. В процесі хвороби через виникаючий дефіцит енергії, через відхилення від закону «оптимальної конструкції» і порушення біоритмів в тканинах, виникає новий патогенетичний механізм, що продовжує руйнувати тканини, що непошкоджені етіологічним чинником.

Відбувається відокремлення хвороби від етіологічного чинника і продовження її перебігу навіть після повного усунення зовнішньої пошкоджувальної дії. За розкриття механізму циркадних біоритмів Д. Холлу, М. Росбашу і М. Янгу в 2017 році присуджено Нобелівську премію.

Незважаючи на різноманітність патології, існує єдиний патогенетичний механізм виникнення усіх хронічних хвороб, незалежний від причини захворювання. Відомо, що при будь-якому захворюванні, окрім властивих специфічних симптомів, що визначають його нозологічну належність, мають місце і неспецифічні прояви – такі як м'язова слабкість, в'ялість, втрата працездатності, може бути субферилітет, втрата апетиту, маси тіла, апатія, депресія тощо.

Гістамін і пухлинний ріст. При обговоренні даного питання не може не звертати особливу увагу той факт, що рецептори для гістаміну виявлені на поверхні клітин різних солідних пухлин (карциномах, зокрема, простати, шлунка, молочної залози, меланомі, лімфомах, гліомах, нейробластомах тощо). Результати досліджень різних авторів свідчать, що різні пухлини відрізняються як за типом гістамінових рецепторів, так і за їх афінністю, що в кінцевому результаті визначає і характер впливу ліганд-рецепторної взаємодії на ріст пухлини. Отримано чисельні докази, що гістамін є не тільки стимулятором проліферації, що здійснюється через H₂-рецептори, а і хемоаттрактантом, що дозволило зробити припущення про участь гістаміну в міграції пухлинних клітин через H₁-рецептори.

Цікавим є факт, що ряд пухлинних клітин, не тільки мають рецептори для гістаміна, а і містять цей медіатор внутрішньоклітинно. Вивчення означеного факту в системах *in vitro* дозволило припустити, що гістамін посилює ріст пухлин через H₂-рецептори. Подальше вивчення показало, що ріст трансплантованих клітин меланоми імунодефіцитним мишам пригнічується антагоністом H₂-рецепторів – циметидином. Поряд з цим

інший блокатор H₂-рецепторів ранітидин при ізольованому застосуванні мав слабо виразний інгібаторний ефект.

Для в'яснення ролі ендogenous гістаміна, що міститься в пухлинних клітинах, було використано різні моделі пухлинного росту у мишей із генетичним зниженням вмісту гістидиндекарбоксилази. Аналіз результатів введення у різних модифікаціях дослідів дефіцитним мишам мутантних клітин, що стабільно експресували гістидиндекарбоксилазу, дозволив авторам зробити висновок, що ендogenous гістамін в пухлинних клітинах локально супресує протипухлинний імунітет і посилює ріст пухлини через H₂-рецептори.

Окреслилися деякі підходи до вивчення взаємозв'язку між експресією рецепторів для гістаміну і ступенем диференціювання пухлин.

У функціонуванні макрофагів суттєву роль відіграє гістамін, рецептори для якого експресують мононуклеарні фагоцити. Найбільш вивченими у цьому аспекті є моноцити периферичної крові. Гістамін і серотонін активують альвеолярні і перитонеальні макрофаги. Недавно було продемонстровано, що макрофаги поглинають гістамін і Отже включаються в нейтралізацію його негативних ефектів у ділянці запалення. Гістамін, разом з простагландином E₂ і катехоламінами, регулює вроджений і набутий імунітет, посилюючи взаємодію між моноцитами і іншими клітинами.

Порівняно недавно, на нейтрофілах і макрофагах, а також на лейкоцитах, моноцитах, опасистих клітинах, Т-лімфоцитах було виявлено поверхневий глікопротеїн – CD200 (OX2) та ідентифіковано ген, що відповідає за його експресію. Установлено, що CD200 відноситься до сімейства регуляторних білків і кілерних імуноглобулін залежних рецепторів можливістю виконання активаційних і інгібаторних функцій. Остання властивість дозволяє CD200 виконувати важливі функції у імунорегулюванні.

Гістамін як біологічно активна речовина відіграє суттєву роль у метаболізмі. Доведено взаємозв'язки між змінами рівня гістаміну і онкогенезом, але даний напрямок наукового пошуку потребує подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2.

Матеріали і методи досліджень.

Визначення вмісту вільного гепарину у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за розробленою нами методикою. Детальний опис методики визначення ВГН наведено: Б.В. Михайличенко, С.В. Видиборець “Метод кількісного визначення гепарину в біосубстратах” // Лаб. діагностика. – 2000. – №4. – С. 53 – 56.

Означена методика визначення вільного гепарину захищена патентом №45127 Україна МКІ А61К31/715 Спосіб одержання гепарину / Михайличенко Б.В., Видиборець С.В.; Михайличенко Б.В., Видиборець С.В. – № 2001053488; Заявлено від 23.05.2001 р.; Опубліковано 15.03.2002, бюл. №3.– 8 с.

Оскільки використана нами методика є відносно новою, вважаємо за доцільне навести її короткий опис. Вона базується на електрофоретичному методі визначення кількісного вмісту гепарину в пробах біологічних субстратів, що дозволяє із суміші мукополісахаридів виділяти тільки гепарин.

Реактиви та прилади

1. Поліакриламідний гель, у складі якого 22% розчин 0.1 М сольової фосфатмісткої буферної суміші з рН 7,4–7,6;
2. 0,06 М натрій-барбітуратний буфер рН 8,6;
3. 0,1 М сольова фосфатмістка буферна суміш рН 7,6;
4. 5% розчин фосфорно-вольфрамової кислоти в 2Н соляній кислоті;
5. 0.1 Н розчин NaOH;
6. Фіксуєча суміш – метанол : вода : оцтова кислота = 10:10:1;
7. Фарбник – 0,1% розчин толуїдинового синього у 3% оцтовій кислоті;
8. 3% розчин оцтової кислоти;

9. Стандарт комерційного препарату гепарину 50 ОД/мл;
10. Елюювальний розчин: суміш 0,1 М CaCl_2 : етанол (0,3 мл : 0,7 мл);
11. Апарат для горизонтального гелелектрофорезу “АГГЕ-3”;
12. Фотоелектроколориметр ФЕК-56 М;
13. Центрифуга лабораторна на 3000 об/хв.

Хід дослідження

Біологічний зразок для дослідження, наприклад, плазму крові, висушують при температурі 60°, а потім подрібнюють. Наважку проби 50 мг екстрагують у 3 мл сольової буферної фосфатної суміші при рН 7,6 протягом 2 годин при температурі 60°. 2 мл екстракту змішують з рівним об'ємом 5% розчину фосфорно-вольфрамової кислоти для осадження мукополісахаридів. Після преципітації останніх пробу центрифугують. Отриманий осад мукополісахаридів розчинюють декількома краплями 0,1 Н розчину NaOH та доводять об'єм до 1 мл барбітуратним буфером рН 8,6. Надалі 0,02 мл цього розчину вносять у лунки з поліакриламідним гелем.

Проводять електрофорез, використовуючи барбітуратний буфер рН 8,6 при напрузі 140–180 В та силі струму 20–40 мА протягом 30–40 хв. Як стандарт використовують 0,5 ОД гепарину (0,00385 мг), який проводять через всі етапи дослідження. Після закінчення електрофоретичного виділення гепарину, гелеву пластину вміщують у фіксуєчий розчин на 10–15 хв., а надалі – на 15–20 хв. – у розчин фарбника. При цьому на синьому фоні забарвленої гелевої пластини проявляються пурпурового кольору зони локалізації гепарину. Гелеві пластини відмивають у 3% розчині оцтової кислоти, внаслідок чого відбувається зміна кольору цих плям на синьо-фіолетовий. Виділений Отже гепарин підлягає кількісній оцінці денситометрично або шляхом колориметричної процедури, яку ми і застосовували. Відповідно до рівня електрофоретичної міграції плями гепарину-стандарту та досліджувальні зони вирізували та екстрагували, вміщуючи їх у 3 мл елюювального розчину. Отримані елюати

фотоколориметрували на ФЕК-56-М у кюветах з товщиною шару 0,5 см при довжині хвилі 597 ± 10 нм. Кількість гепарину у пробі оцінювали відносно стандарту (мкг/г).

За допомогою описаного вище методу проведено вивчення вмісту ВГН у плазмі крові новонароджених контрольної групи.

Дані щодо вмісту ВГН у плазмі крові новонароджених контрольної групи наведено в табл. 2.9.

Таблиця 2.9

Вміст ВГН у плазмі крові новонароджених контрольної групи ($M \pm m$).

Вивчений показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=30)	хлопчики (n=16)	дівчатка (n=14)	достовір- ність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	$21,28 \pm 0,51$	$21,41 \pm 0,75$	$20,96 \pm 1,15$	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Примітка. Достовірність різниці між показниками порівняно із контролем та статтю :

p_1 –хлопчиками, p_2 – дівчатками, p_3 – залежно від статі.

Аналізуючи вміст ВГН в плазмі крові здорових осіб, ми відмітили, що індивідуальні коливання його вмісту були в межах $21,28 \pm 0,51$ нмоль/г. Достовірної різниці вмісту вільного гепарину у плазмі крові обстежених нами здорових осіб залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Біохімічне дослідження вільного гепарину і вільного серотоніну в плазмі крові

Вміст вільних фракції ГН і ВС у плазмі крові визначали флюориметричним методом на аналізаторі “БИАН-130” – “БИАН-100” за методикою Б.В.Михайличенка, С.В. Видиборця (1999) [7]. Для дослідження

використовували венозну кров із вен голівки. Кількісний вміст вільного ГН у плазмі крові виражали в наномолях на 1 г сухої плазми.

Застосована нами методика сумісного визначення гістаміну та серотоніну в одній пробі біосубстрату враховує оптимальні значення рН середовища та умови конденсації. Окрім того, попередня обробка об'єкта досліджень дозволяє зменшити вплив інтерферуючих речовин.

Реактиви та обладнання:

1. Гістамін-основа (фірма Fluka A.E., Buchs S.E., Швейцарія), маточний розчин 100 мкг/мл;
2. Серотонін-креатинін сульфат (фірма "Реанал", Угорщина), маточний розчин 100 мкг/мл;
3. 0,1% розчин ортофталевого альдегіду в метанолі;
4. 7% розчин аскорбінової кислоти;
5. 5 н. розчин NaOH;
6. 0,5 М боратний буфер рН 10,0;
7. натрій хлористий кристалічний;
8. бутанол-хлороформна суміш (3:2);
9. 0,1 М фосфатний буфер рН 7,0;
10. 1 н. розчин NaOH;
11. 1,5 М розчин ортофосфорної кислоти;
12. 0,1 М розчин нінгідрину;
13. індикаторний папір;
14. 1 н. розчин хлорної кислоти;
15. вода дистильована;
16. сольова буферна суміш рН 7,6;
17. 0,1 н розчин хлористоводневої кислоти;
18. центрифуга лабораторна;
19. іономер ЭВ-74;
20. флюориметр "БИАН-130" – "БИАН-100".

Об'єкт дослідження – плазму крові, висушували при $+60^{\circ}\text{C}$. Для отримання вільних фракцій біогенних амінів наважки об'єктів дослідження, наприклад, 50 мг, екстрагували сольовою буферною сумішшю рН 7,6 впродовж 2 годин при температурі $+60^{\circ}\text{C}$. При екстрагуванні наважок 0,1 н розчином хлористоводневої кислоти при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ протягом доби отримують кислотно екстраговані фракції біогенних амінів. Одержані фракції є фізіологічно активними і забезпечують прояви фізіологічних і патологічних ефектів біогенних амінів.

Хід визначення. В пластмасові центрифужні пробірки вносять по 2 мл безбілкового екстракту, отриманого змішуванням рівних об'ємів екстракту фізіологічно активних фракцій біогенних амінів та 0,1 н розчину хлористоводневої кислоти з наступним їх центрифугуванням, доливають 0,2 мл 7% розчину аскорбінової кислоти. Далі, 5 н розчин NaOH доводили рН до 7–9 за показником індикаторного паперу, після чого в пробірки вносили 0,5 мл 0,5 М боратного буферу рН 10,0, додавали 1,2 г сухого кристалічного хлористого натрію та 6,0 мл бутанол-хлороформної суміші (3:2). Пробірки закорковували, інтенсивно струшували впродовж 10 хв. та центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. для розділення фаз.

Потім, 5 мл органічної фази переносили в окремі центрифужні пробірки, в залишених же проводили повторне екстрагування, доливаючи 0,25 мл 5 н розчин NaOH та 5 мл бутанол-хлороформної суміші (3:2), після чого пробірки інтенсивно струшували та центрифугували. Органічні фази обох етапів об'єднували, доливали 4,5 мл 0,1 М фосфатного буфера рН 7,0, після чого інтенсивно струшували та центрифугували.

У чотири хімічні пробірки переносили по 1,0 мл водної фази, що містить гістамін і серотонін, після чого проводили диференційоване їх визначення.

Для визначення гістаміну в одну із пробірок послідовно доливають 0,4 мл 1 н розчину гідроокису натрію (контроль рН: 12,4–12,7), 0,1 мл 0,1%

розчину ортофталевого альдегіду в метанолі та через 4 хв. – 0,2 мл 1,5 М розчину ортофосфорної кислоти (контроль рН: 2,5). Згідно методики, після внесення кожного реагента проби струшували. Врахування неспецифічної флюоресценції здійснювали у другій пробірці шляхом внесення розчинів ортофталевого альдегіду і ортофосфорної кислоти у зворотному напрямку.

Для визначення серотоніну в залишені 2 хімічні пробірки вносили 0,1 мл 0,1 М розчину нінгідрину (контроль рН: 7,0), витримували пробу на киплячій водяній бані впродовж 10 хв., а потім – 1 год. до охолодження. За цей час відбувається утворення флюорофора. Об'єм усіх проб доводили до 5 мл водою. За стандарти використовували по 0,5 мкг гістаміну та серотоніну, внесених в одну пробірку з додаванням 0,5 н. розчину хлорної кислоти, Стандарти проводили через всі етапи дослідження.

За контроль реактивів використовували 2 мл розчину хлорної кислоти (в який екстрагували біогенні аміни із біосубстрату), який також проводили через всі етапи дослідження. Вміст біогенних амінів визначали відносно стандартів на флюориметрі “БИАН-130” – “БИАН-100” при довжині хвилі збудження флюоресценції 365 нм та максимумі індукованої флюоресценції – 470 нм – для гістаміну та 490 нм – для серотоніну.

Розрахунки кількісного вмісту гістаміну та серотоніну проводили за формулою:

$$A = \frac{C \times \Phi_{\text{дос}} \times P \times 1000 \times 1000}{\Phi_{\text{ст}} \times M.v. \times B \times 2}, \text{ де}$$

A – кількість біогенного аміну в нмоль/г,

C – концентрація стандарту,

$\Phi_{\text{дос}}$ – флюоресценція дослідної проби (різниця показнику дослідної проби та контролю реактивів),

P – розведення субстрату,

1000 – коефіцієнт перерахунку мкмоль в нмоль,
 1000 – коефіцієнт перерахунку кількості мг на 1 г наважки,
 $\Phi_{ст}$ – флюоресценція стандарту (різниця показнику стандарту та контролю реактивів),

M.в. – молекулярна вага біогенного аміну (гістаміну – 111, серотоніну – 176),

V – вага проби в мг;

2 – кількість мл безбілкового екстракта субстрату.

Дані щодо вмісту ВГ у плазмі крові новонароджених контрольної групи наведено в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Вміст ВГ у плазмі крові новонароджених контрольної групи ($M \pm m$).

Вивчений показник, Одиниця виміру	Контрольна група (n=30)	хлопчики (n=16)	дівчатка (n= 14)	достовірність різниці (p)
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,21±0,31	1,45±0,16	1,46±0,30	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05

Примітка. Достовірність різниці між показниками порівняно із контролем та статтю:

p1 – хлопчиками, p2 – дівчатками, p3 – залежно від статі.

Аналізуючи вміст ВГ у плазмі крові новонароджених контрольної групи, ми відмітили, що індивідуальні коливання його вмісту були 1,21±0,31 нмоль/г.

Достовірної різниці вмісту вільного гістаміну у плазмі крові обстежених нами новонароджених контрольної групи залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Дані щодо вмісту ВС у плазмі крові новонароджених контрольної групи наведено в табл. 2.11.

Таблиця 2.11

Вміст ВС у плазмі крові новонароджених контрольної групи ($M \pm m$)

Вивчений показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=17)	хлопчики (n=9)	дівчатка (n= 8)	достовір- ність різниці (p)
Вміст ВС, (нмоль/г)	0,61±0,05	0,59±0,09	0,57±0,07	P1>0,05 p2>0,05 p3>0,05

Примітка. Достовірність різниці між показниками порівняно із контролем та статтю:

p1 – хлопчиками, p2 – дівчатками, p3 – залежно від статі.

Аналізуючи вміст ВС в плазмі крові новонароджених контрольної групи, ми відмітили, що індивідуальні коливання його вмісту були $0,61 \pm 0,05$ нмоль/г.

Достовірної різниці показника вмісту ВС у плазмі крові обстежених у новонароджених контрольної групи залежно від статі та віку нами не виявлено ($p > 0,05$).

Отже, нами обстежено 17 новонароджених без гіпоксичного ураження головного мозку, у яких визначено основні показники периферичної крові, біохімічні показники. За допомогою спеціальних біохімічних методик вивчено вміст у плазмі крові ВГН, ВГ, ВС. Ми не виявили достовірних відмінностей між вивченими біохімічними показниками залежно від статі обстежених немовлят.

За допомогою спеціальних біохімічних методик вивчено вміст у плазмі крові ВГН, ВГ, ВС. Ми не виявили достовірних відмінностей між

вивченими біохімічними показниками залежно від статі обстежених немовлят.

РОЗДІЛ 3.

3.1. Результати дослідження вмісту вільного гепарину в плазмі крові пацієнтів із колоректальним раком, перебіг якого ускладнюється анемією злоякісного новоутворення.

Дана патологія серед злоякісних новоутворень займає одну з провідних позицій, і, нажаль, кількість нових захворювань, постійно зростає.

Частота випадків раку прямої кишки в Європі становить 35 % усіх випадків колоректального раку, тобто 15–25 хворих на 100 тис. населення на рік. Смертність внаслідок цієї патології становить 4–10 випадків на 100 тис. на рік.

Злоякісні новоутворення товстої кишки посідають четверте місце в структурі загальної онкологічної захворюваності серед жінок та п'яте серед чоловіків в Україні. КРР в структурі жіночої онкологічної смертності займає друге місце та четверте місце в структурі чоловічої смертності.

За останні 30 років захворюваність на КРР зросла в 4 рази. Ріст захворюваності спостерігається у всьому світі – найінтенсивніше в країнах Західної та Східної Європи та Північної Америки (Канада, Великобританія, Австрія, США, Чехія, Польща, Україна).

В Україні у 2018 році показник склав 25,6 на 100 тис. населення (грубий показник), 13,6 (стандартизований показник, світовий стандарт). Вона приблизно однакова у чоловіків та жінок (відповідно 26,7 та 24,7 на 100 тис. населення), а смертність склала 11,8 на 100 тис. населення. Захворюваність та смертність на КРР є досить високими, в порівнянні з

світовими показниками (захворюваність 10,6 , а смертність 6,8 на 100 тис. населення). Визначено ріст захворюваності на 2,2 % на рік.

Захворюваність вища у міського населення, в порівнянні з сільським.

Пік захворюваності спостерігається у віці 70–79 років, найбільший ризик захворіти на КРР в осіб віком 60 років і старше (причому в чоловіків вищий – 3,2 % , ніж у жінок – 2%).

У більшості випадків КРР (майже 90 % випадків) представляє собою аденокарциному різного ступеня диференціювання, що виникає із залозистих епітеліальних клітин ободової та прямої кишки. Окрім цього, але значно рідше, можуть зустрічатись плоскоклітинний, персневидно-клітинний та недиференційовані раки.

Етіологія. Приблизно в 60–65 % всіх випадків КРР виникає спорадично (тобто виникає у осіб без обтяженого сімейного анамнезу КРР чи за наявності спадкових генетичних мутацій, що підвищують ризик розвитку КРР) через набуті соматичні та епігенетичні аберації. Приблизно 23 % випадків КРР мають сімейний анамнез при відсутності генетичних синдромів. І лише менше 5 % – це спадкові ракові синдроми, до яких відносять спадковий неполіпозний КРР (HNPCC, синдром Лінча), чи сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), що викликаний мутаціями в рідкісних, проте високопенетрантних генах (MLH1 та APC), але навіть в таких випадках не можна повністю відкидати фактори впливу зовнішнього середовища.

Відзначено зв'язок розвитку КРР з характером харчування хворого. Харчування з переважним вмістом у їжі білків і жирів (так званий західний тип харчування), сприяє виникненню цього захворювання. Вважають, що продукти обміну білків (триптофан) є канцерогенними. Жирна їжа підвищує рівень жирних кислот , які під впливом мікрофлори кишок , особливо анаеробні мікроби, утворюють стимулятори пухлинного росту (такі як азоредуктаза та ін.). Певну канцерогенну дію чинять і самі жовчні кислоти

та видозмінені жовчні пігменти. Канцерогенну дію відзначено в домішках та добавках, що використовують як промислові консерванти харчових продуктів.

Велике значення має тривалість контакту канцерогенних агентів з епітелієм кишківника, це залежить від швидкості кишкового пасажу. Саме тому вживання їжі, що багата на клітковину, яка пришвидшує пасаж, знижує ступінь ризику розвитку КРР.

Деякі продукти харчування містять природні речовини з канцерогенними властивостями – флавоноїди, також відносять каву, пиво, алкоголь(ацетальдегід). Куріння значно підвищує ризик виникнення цього захворювання.

Відзначають підвищення ризику розвитку КРР на фоні непухлинних запальних захворювань ободової та прямої кишки, таких як неспецифічний виразковий коліт (в 2,5–12,5 % нових випадків), хвороба Крона, запальні сигмоїдити, тифліти, проктити.

Особливо виділяють як фактор ризику розвитку КРР низьку фізичну активність.

Надлишкова вага є встановленим фактором ризику розвитку КРР (більше для ободової, ніж для прямої кишки), що підтверджено епідеміологічними дослідженнями. Двома показниками ступеня ожиріння, що найчастіше використовуються є індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії (ОТ). Є дані, що саме ОТ є більш сильним прогностичним фактором ризику розвитку КРР. Збільшення показника ОТ на 10 см підвищує ризик розвитку КРР приблизно на 4 %.

Жирова клітковина розділена на два ізольованих один від одного відділів : вісцеральна жирова клітковина (VAT) та підшкірна жирова клітковина (SAT). в порівнянні з підшкірною жировою клітковиною, вісцеральна синтезує більше прозапальних адипокінів (TNF) і менше

адипонектину (інсулінсенсебілізуючий гормон), и більш сильно інфільтрується імунними клітинами (такими як макрофаги).

Це призводить до розвитку хронічного системного запалення слабкого ступеню та інсулінорезистентності. Резистентність до інсуліну і, як наслідок, гіперінсулінемія, призводить до збільшення кількості вільного інсуліноподібного фактору росту (IGF1), що дозволяє припустити, що саме цей шлях сприяє колоректальному канцерогенезу за рахунок проліферації клітин і зменшенню апоптозу.

Симптоматика КРР дуже різноманітна, і в першу чергу залежить від локалізації пухлини (різні відділи ободової кишки, пряма кишка та анальний канал) та анатомічною формою росту (екзофітна чи ендофітна).

Основними проявами пухлин ободової та прямої кишки є: біль, анемія, диспепсичні симптоми, симптоми запального процесу, патологічні домішки в калі, порушення випорожнення (закрепи чи проноси, чи часті зміни їх), наявність пальпованої пухлини в животі.

Основним і найбільш інформативним методом для обстеження та виявлення КРР є колоноскопія з одномоментною біопсією пухлини. Світовими рекомендаціями є проведення фіброколоноскопії пацієнтам у віці 50 років щорічно. Аналіз калу на приховану кров є бажаним, але не самим інформативним методом скринінгу.

При встановленні факту наявності пухлини ободової чи прямої кишки рекомендовано проведення комп'ютерної томографії з метою визначення розмірів пухлини і її співвідношення з оточуючими тканинами і органами. Також комп'ютерна томографія допомагає отримати уявлення про наявність або відсутність віддалених метастазів, що в свою чергу впливає на вибір методу лікування (операція, хіміотерапія чи променева терапія).

Останнім часом в клінічній практиці особливу увагу приділяють вивченню фізіологічно активних речовин при різноманітних станах. Це обумовлено, насамперед, їх значною біологічною активністю, впливом на

виникнення, розвиток і перебіг біохімічних змін в організмі. Накопичились нові дані і стосовно ролі фізіологічно активної речовини – гепарину (ГПН) у регулюванні метаболізму. Як показує аналіз наукової літератури, активність ГПН проявляється не тільки у регулюванні процесів зсідання крові [2] []. Означена сполука бере активну участь у контролі над процесами ангиогенезу, імунних реакціях, спричинює ліполітичну і гіпоглікемічну дію, має протизапальну, антибактеріальну і противірусну активність. Дуже цікавим є факт виявлення інгібування ГПН HIV-1 інфекції *in vitro* [14] []. Стає все очевиднішим, що при застосуванні ГПН у клінічній практиці для регулювання змін в системі гемостазу необхідно враховувати і його негемостатичні ефекти, оскільки у ряді ситуацій вони можуть виявитися значимими. Нами не виявлено в доступних нам джерелах фундаментальних даних стосовно ролі ГПН з огляду на публікації останніх років, зокрема, при захворюванні на коло ректальний рак, що і спонукало нас до даної роботи.

МЕТА РОБОТИ – систематизувати і узагальнити дані стосовно ролі ГПН як фізіологічно активної речовини в метаболічних процесах при колоректальному раку (КРР) з метою визначення перспективних напрямків наукового пошуку та дослідити зміни вмісту його вільної фракції в плазмі крові здорових осіб, хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА) та анемію злякисного новоутворення (АЗН) при колоректальному раку для виявлення можливих специфічних змін та використання показника його вмісту в клінічній і диференційно-діагностичній практиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані про отримані результати досліджень вмісту вільного гепарину у плазмі крові обстежених осіб наводимо в табл. 1.

Таблиця 1. Показник вмісту вільного гепарину у плазмі крові обстежених ($M \pm m$), мкг/л

Показник	Групи обстежених			Достовірність різниці (p)
	Контрольна (n=50)	I (перша), (n=53)	II (друга), (n=392)	
Вільний гепарин, мкг/г	19,42±1,45	20,59±2,14	21,34±2,73	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05

Примітки: p₁ – достовірність різниці у пацієнтів I групи порівняно із контрольною групою; p₂ – достовірність різниці у пацієнтів II групи порівняно із контрольною групою; p₃ – достовірність різниці у пацієнтів I і II груп.

Слід зазначити, що показник вмісту вільного гепарину в плазмі крові у чоловіків контрольної групи становив (19,37±1,46) мкг/г, а у жінок – (19,48±1,47) мкг/г, у пацієнтів-чоловіків I групи спостереження – (20,59±2,14) мкг/г, а у жінок – (21,46±2,21) мкг/г, при середніх значеннях у даній групі обстежених – (20,95±2,17) мкг/г. Показник вмісту вільного гепарину в плазмі крові у чоловіків II групи спостереження становив (21,34±2,73) мкг/г, а у жінок – (22,01±2,87) мкг/г, при середніх значеннях у даній групі обстежених – (21,64±2,74) мкг/г.

Як видно із наведених у табл. 1 даних, показник вмісту вільного гепарину в плазмі крові у пацієнтів I і II груп обстежених був достовірно вищим за показник у контрольній групі (p<0,05). Слід відмітити, що даний показник був достовірно найвищим у пацієнтів II групи, що може свідчити про порушення його синтезу і процесів вивільнення і інактивації в умовах пухлинної інтоксикації та анемічної гіпоксії (p< 0,05).

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник вільного гепарину у плазмі

крові хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Показник вмісту вільного гепарину у плазмі крові хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН залежно від ступеню виразності анемії ($M \pm m$), мкг/г

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=50)	Злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН (n=57)	
19,42±1,45	легкий перебіг анемії (n=29)	p ₁ < 0,05
	19,48±1,49	p ₂ > 0,05
		p ₄ > 0,05
		p ₅ < 0,05
		p ₆ < 0,001
	анемія середнього ступеня важкості (n=12)	p ₁ < 0,05
	21,62±2,25	p ₂ < 0,05
		p ₃ > 0,05
		p ₅ < 0,05
		p ₆ < 0,01
	тяжкий перебіг анемії (n=10)	p ₁ < 0,05
	22,38±2,21	p ₂ < 0,05
		p ₃ < 0,05
		p ₄ < 0,05
		p ₆ < 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=6)	p ₁ < 0,01
		p ₂ < 0,01

	23,15±3,02	p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01
--	------------	---

Примітки: p₁ – достовірність різниці порівняно із контрольною групою; p₂ – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p₃ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p₄ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p₅ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p₆ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл. 2 даних, у хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН, показник вмісту вільного гепарину у плазмі крові збільшувався пропорційно зростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрозувала життю при АЗН у пацієнтів на злоякісні новоутворення товстої кишки супроводжується найвиразнішим збільшенням вмісту вільного гепарину у плазмі крові, що очевидно, є відображенням особливостей його обміну при пухлинному процесі в умовах пухлинної інтоксикації, анемічної гіпоксії і може свідчити про розбалансування процесів його синтезу, вивільнення і інактивації.

ГПН – фізіологічно активну речовину, одного із самих активних антикоагулянтів непрямої дії, було відкрито в 1916 році. За хімічною будовою молекули ГПН є високосульфатованим мукополісахаридом, класичним глікозаміногліканом, що не має усталеної певної структури, складається із послідовних залишків L-D-глюкуронової кислоти і 2-аміно-2-дезоксид-глюкози. У ГПН декілька полісахаридних ланцюгів різної довжини і молекулярної маси зв'язані із одним загальним білковим ядром. Білковий фрагмент молекули ГПН унікальний тим, що він складається

тільки із залишків серину і гліцину. Характерною особливістю структури молекули ГПН є дисахаридний компонент, що повторюється і містить глюкозамін та глюкуронову кислоту. Різний ступінь сульфатування і особливості фізико-хімічних параметрів молекули обумовлюють гетерогенність ГПН. В тканинах ГПН існує у вигляді макромолекул протеоглікану з різною молекулярною масою і виявляється у всіх ссавців. В результаті ензиматичної деполімеризації макромолекулярний ГПН перетворюється в фізіологічно активні форми.

Синтез ГПН в організмі людини, в основному, відбувається в цитоплазмі опасистих клітин, де він може знаходитися у вільному стані, або у вигляді комплексу – гепарин-цинк-гістамін. У периферичній крові депо ГПН є нейтрофільні лейкоцити. Гепарин входить до складу сульфатованих полісахаридів тканин і його питома вага складає до 5% . У відповідь на різноманітні стимули, зокрема, гіпоксію – гепарин вивільняється із гранул-депо. При цьому одночасно вивільняються еозинофільний хемотаксичний фактор, гістамін, серотонін, дофамін, протеази (триптаза і хімаза) тощо. Опасисті клітини здатні не тільки синтезувати, але і поглинати гепарин із кровообігу і включати до складу гранул, рівно як і глікоген, інουλін, декстрин, карбоксиметилцелюлозу. Залежно від структурних характеристик полісахаридної частини молекули ГПН прояви взаємовідносин внутрішніх структур лаброцитів і полімерів, що до них проникли – є різною за допомогою нефракційного 35S-гепарину продемонстровано, що ГПН, який акумульовано опасистими клітинами сполучно клітинного типу при посиленні коагулянтного потенціалу крові вивільнюється із них в кровообіг і бере участь у реакціях забезпечення гемостазу .

Вивільнення гепарину із опасистих клітин відбувається ендо- і екзоцитозом. Стресорні впливи супроводжуються посиленням першого, оскільки стрімко зростає індекс гранулолізу в опасистих клітинах в 3,3

рази, а індекс де грануляції тільки на 28%. Посилення дегрануляції проявляється зростанням більше, ніж в 2 рази кількості опасистих клітин із помірною і сильною де грануляцією. Установлено, що іммобілізаційний стрес призводить до суттєвого підвищення секреторної активності опасистих клітин, і як наслідок цього – індекс насичення опасистих клітин гепарином – різко зменшується. Опасисті клітини, що мають у цитоплазмі бідні запаси ГПН внаслідок його посиленого вивільнення при стресі здатні (при надлишку в крові не фракціонованого ГПН за відносно короткий проміжок часу) відновлювати його вміст.

Як вже ми зазначали, одним із чинників, що можуть ініціювати процеси де грануляції опасистих клітин – є гіпоксія. Залізодефіцитна анемія, що супроводжується синдромом гіпоксії і сидеропенії, супроводжується порушенням метаболізму ГПН внаслідок виснаження компенсаторно-приспосовних реакцій ліквідації гіпоксії. Не виключено, що процеси дегрануляції опасистих клітин безпосередньо залежать від ступеня гіпоксії периферичних тканин, оскільки встановлена пряма залежність між рівнем гіпергепаринемії і ступенем тяжкості перебігу анемії. Очевидно, що такі закономірності властиві і для механізмів патофізіологічних змін і при анемії злоякісного новоутворення колоректальної ділянки.

Інактивация ГПН, головним чином, відбувається в печінці, але 20% його видаляється із сечею. Деградація полісахаридних комплексів ГПН здійснюється специфічними для цього процесу ендоглікозидами, насамперед ендоглюкуронідазою. Гіалуронат відкладається клітинами і бере участь у процесах злипання клітин. В елімінації гепарину виділяють дві фази – швидку і сповільнену. Існує припущення, що швидка елімінація ГПН обумовлена його зв'язуванням із рецепторами ендотеліальних клітин і макрофагів. В клітинах відбувається часткова де полімеризація і де сульфатування ГПН, після чого фрагменти молекули, очевидно, вивільняються в кровообіг, а потім виділяються із сечею нирками.

Припускають, що фаза сповільненого кліренсу відбувається за умови, що всі клітинні гепаринові-рецептори є насиченими. Означене положення підтверджується фактом, що період напіввиведення гепарину залежить від дози, що вводиться. Так, при дозі 100 од/кг біологічний період напіввиведення становив одну год, при низьких дозах його виведення зменшується нелінійно [9] []. Вважають, що гепарин здатний зв'язуватися із білками, що його нейтралізують. До таких відносять глікопротеїн, тромбоцитарний фактор 4, витронектин тощо. Високий вміст означених білків в плазмі крові може викликати відносну резистентність до гепарину. гепарин не всмоктується в травному тракті.

Дані стосовно вмісту вільної фракції ГПН в плазмі крові еклєктичні. На наш погляд, такі протиріччя могли бути обумовлені точністю методики, апаратурою, якістю реагентів чи іншими чинниками.

Основні методи визначення ГПН. Кількісне визначення вмісту гепарину в клінічній практиці є значною проблемою, оскільки в багатьох випадках застосовують непрямі показники, що базуються на оцінці його біологічної дії. Існуючі методи визначення вмісту гепарину потребують попередньої екстракції, наприклад, лугами, з наступним відділенням від домішок, є недоступними для широкого застосування внаслідок відсутності специфічних реактивів або/та приладів. Зокрема, для імунологічного визначення вмісту гепарин необхідні відповідні анти-гепаринові антитіла, а спектрофотометричний аналіз потребує хромогенних субстратів. Достатньо детально розроблені методи аналізу комерційних препаратів ГПН, які без попереднього його виділення із біосубстратів не можуть застосовуватися в клінічній практиці.

Останнім часом значну увагу приділяють електрофорезу в різних гелях, особливо, в поліакриламідних, що мають високу розподільчу здатність. ГПН є кислотою і його макромолекула має у своєму складі значний вміст сульфогруп, що забезпечує вийняtkово високий від'ємний

заряд і значну рухливість його молекули в електричному полі. У зв'язку із означеним, цілком виправдано останнім часом використовують електрофоретичні методи для виділення і кількісного визначення вмісту ГПН в біологічних субстратах. Відомі наразі електрофоретичні методи потребують попереднього очищення виділеного із біосубстрату гепарин і видалення інтерферуючих сполук, наприклад, нуклеїнових кислот. В процесі виконання самої електрофоретичної процедури одночасно виділяють не тільки ГПН, а і інші мукополісахариди, ідентифікація яких базується на визначенні рівня електрофоретичної міграції і співставленні останнього із стандартами.

Фізіологічні ефекти ГПН і онкогенез. Одним із феноменів, що спостерігають при адаптації організму до умов високогір'я, є так звана високогірна гіпокоагуляція, що виникає внаслідок збільшення антикоагулянтних властивостей крові і стимулювання фібринолізу [3] []. Механізм змін вмісту в крові важливих фізіологічних регуляторів системи гемостазу – гепарину при адаптації до високогір'я, а також біологічне значення даних змін поки що є невивченими. Існує припущення, що зміни рівня основного антикоагулянту тісно пов'язані із стимулюванням ангіогенезу в означених умовах, причому є його наслідком з одного боку, а з іншого – важливим фактором регулювання росту судин. Вміст ГПН в крові визначається кількістю опасистих клітин, які в значній мірі розміщені периваскулярно, а також їх функціональною активністю – співвідношенням інтенсивності процесів синтезу, секреції і депонування ГПН. Вірогідно, на ранніх стадіях адаптування активація опасистих клітин відбувається під дією невідомого чинника, можливо катехоламінів [8] [], призводить до де грануляції і виділенню ГПН в кровообіг. ГПН, що має виразні поліаніонні властивості, здатний зв'язувати фактори росту [20] [], більшість із яких є катіонними білками і гальмують ангіогенез, особливо на ранніх стадіях перебування в умовах високогір'я. крім означеного, показана взаємодія

ГПН із тромбоспондином – білком, що синтезується тромбоцитами, мегакаріоцитами і ендотеліальними клітинами. Оскільки у складі рецепторів тромбоспондину на поверхні клітин вірогідно наявні вуглеводні компоненти, що представлені гепарин сульфатом. ГПН здатний перешкоджати зв'язуванню тромбоспондину із клітинами і порушувати утворення інших, мультимолекулярних білкових комплексів – стимуляторів проліферації клітин судин. На більш пізніх стадіях перебування в горах по мірі завершення неоваскуляризації інтенсивність секреції антикоагулянту в кровообіг зменшується, можливо внаслідок збільшення його захвату опасистими клітинами, а в кінці періоду адаптації знову дещо зростає – в цей час вже за рахунок збільшення кількості функціонально повноцінних клітин навколо новоутворених судин або із підвищенням їх функціональної активності [20] [].

ГПН знижує метаболізм клітин завдячуючи змінам електричного потенціалу поверхні клітин, що супроводжується гальмуванням росту клітин і блокадою їх здатності виконувати фагоцитарні функції. Завдячуючи поліаніонній структурі ГПН здатний утворювати комплекси із білками і зв'язувати біогенні аміни. На цьому базується антитоксична дія гепарину, а здатність ін активувати ферменти, в тому числі лізосомні, антигіалуронідазний ефект, що спричинює зменшення проникливості основної речовини і капілярів, вивільнення тканин від надлишків гістаміну. Означене в сукупності і обумовлює протизапальні ефекти дії ГПН [11] [].

ГПН має здатність зв'язуватися із чисельними видами клітин, насамперед, тромбоцитами, купферовськими клітинами печінки, макрофагами, клітинами ендотелію артерій, опасистими клітинами тощо. Відомо, що ГПН здатний активізувати тромбоцити, але є данні і про те, що певні їх функції він здатен гальмувати. ГПН активує ліпази, систему комплемента, запобігає утворенню і росту тромбів. Встановлено, що ГПН взаємодіє із тромбоцитами зв'язана, насамперед, із зниженням в них вмісту

цАМФ, а також з нейтралізацією простагландинів I₂ і D₂ за рахунок конкурентного зв'язування із рецепторами на поверхні мембран тромбоцитів та неспецифічним підвищенням агрегаційної їх здатності. Означені ефекти безпосередньо забезпечуються фізико-хімічними властивостями самого гепарину [1] [].

ГПН, як протеоглікан, завдячуючи фізико-хімічним властивостям, моделює фізико-хімічні властивості біологічних рідин, такі як розчинність, здатність до денатурації, заряд, в'язкість тощо, а також захищає від протеолізу мембрани. Слід зауважити, що деградація самого ГПН відбувається також у ділянках клітинних мембран [11] [].

ГПН має безпосередній вплив на перебіг протеолітичних процесів в білках-попередниках, перетворюючи їх до білків менших розмірів, що відображується на процесах проникливості біологічних мембран, внутрішньоклітинну міграцію, секрецію білків. Відомими є такі ефекти ГПН як активізація і/або блокування активності кислих гідролаз лізосом. Означені ферменти здатні формувати природні комплекси із глікозаміногліканами [13,16] []. Протеоглікани окрім взаємодії із ферментами, що беруть участі у процесах їх біосинтезу і деградації, здійснюють вплив на внутрішньоядерні функції і синтез білка через вплив на структуру хроматину і активізацію ДНК-полімерази. Глікоаміноглікани у значних кількостях присутні в ядрах різних типів клітин.

ГПН може служити чинником, що впливає на зміни функціональних властивостей IgG, спричиняючи його агрегацію із наступною активацією ефекторних функцій. У фізіологічних умовах агрегація IgG як одного із самих основних по ізоелектричних точках білків сироватки крові може досягатися в результаті його взаємодії із негативно зарядженими поліелектролітами. Важливою обставиною є факт, що вміст циркулюючого ГПН може значно зростати при різних патофізіологічних реакціях, що зв'язані із реакцією клітин, які синтезують ГПН – опасистих і

ендотеліальних [4, 26] []. В організмі ГПН забезпечує посттрансляційну модифікацію IgG, можливо і імуноглобулінів інших класів, що призводить до так званого старіння білка і його катаболічній деградації. ГПН як ендogenous регулятор часу напіврозпаду IgG не залежить від процесів прискореної елімінації IgG в якості антитіла в умовах імунологічного конфлікту. Але відомо, що у разі значного підвищення концентрації ГПН в циркуляторному руслі і, як наслідок, збільшенні агрегованого IgG можливі патологічні реакції, що характерні для імунного конфлікту із залученням до нього комплексів антиген-антитіло [13] []. Означеним фактом необхідно не нехтувати при призначенні напружених схем клінічного застосування ГПН як фармацевтичного препарату.

ГПН може специфічно зв'язуватися із ліпопротеїнліпазою, яка локалізується в стінках капілярів, і сприяти вивільненню даного ферменту в кровообіг. Частково N-десульфатований ГПН зв'язується із ліпопротеїнліпазою інтенсивніше, ніж із АТ ІІІ. Встановили виразну кореляцію між здатністю тканин включати жирні кислоти триацилгліцеридів, що входять до складу ліпопротеїдів і активністю ферменту ліпопротеїнліпази. Остання локалізується на стінках капілярів, до яких вона фіксується за допомогою протеогліканових ланцюгів гепаринсульфату. Ліпопротеїнліпаза практично відсутня у вільному вигляді у плазмі крові, однак після ін'єкції ГПН гепаринсульфатні зв'язки перестають утримувати ліпопротеїнліпазу, вона потрапляє у кровообіг, де каталізує гідроліз триацилгліцеролів. При введенні великих доз ГПН із печінки починає посилено вивільнятися інша ліпаза, що регулює вивільнення ГПН – гепаринвивільнююча ліпаза [14, 24] [].

Завдячуючи гідрофобному впливу і перебудові водневих зв'язків дія ГПН на гіалуронідазу супроводжується інгібуванням ферменту і ослабленню ролі електричних сил на поверхні молекули. Гіалуронідаза є ферментом, що покращує проникливість тканин в результаті гідролітичного

розщеплення олігосахаридів. Останнє може бути вирішальною умовою виживання пацієнтів із, наприклад, інфарктом міокарду. Установлено, що зменшення спорідненості ГПН до антитромбіну відбувається при збільшенні ступеня глікозилування останнього [7] [].

Опасисті клітини є джерелом надходження ендогенного ГПН. В нормі вони захищають стінку артерій від атеросклеротичного ураження, при втраті функціональної активності опасистих клітин прискорюються процеси атерогенезу. Установлено, що в ліпідних стрічках і атеромах виявляється значне зменшення кількості опасистих клітин, в той же час у ділянках незміненої інтими судинної стінки їх кількість незмінна [7, 20] []. Збільшення числа опасистих клітин в ранніх ліпідних плямах супроводжується ростом популяції лімфоцитів і моноцитів, а також де гранульованих форм опасистих клітин, що може свідчити про появу ознак імунного запалення уже на ранніх стадіях атерогенезу.

Стимулювання дегрануляції опасистих клітин в присутності ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) супроводжується посиленням їх модифікації з наступним масивним їх поглинанням макрофагами. При цьому відбувається зв'язування ЛПНЩ із ГПН, що є сигналом для руйнування останнього нейтральними протеазами (хімаза і карбоксипептидаза-А), а ЛПНЩ у незміненому вигляді фіксується на поверхні гранул опасистих клітин. Частилки гранул, що перевантажені ЛПНЩ, фагоцитуються макрофагами із наступним накопиченням естерифікованого холестерину і утворенням піноподібних клітин в субендотеліальному прошарку інтими артерій [20, 28] []. ГПН опасистих клітин утворює крупні нерозчинні комплекси із ЛПНЩ, які також поглинаються макрофагами шляхом рецепторно-опосередкованого фагоцитозу із накопиченням холестерину [14,24] []. незалежно від описаних вище ефектів, що реалізуються за допомогою протеаз і ГПН, опасисті клітини можуть спричинювати протилежну дію на ЛПНЩ, роблячи їх

стійкими до окислення. Процеси відбуваються за участю іонів міді і гістаміну. Хімаза опасистих клітин здійснює протеолітичну деградацію ЛПНЩ, що супроводжується вивільненням мідь містких апо-В-100 пептидів від ЛПНЩ. Це дозволяє вільним пептидам зв'язувати вільні іони міді із утворенням комплексних сполук, що є неактивними в плані окисно-відновлювальних реакцій, а гістамін, що вивільнюється активованими опасистими клітинами, зв'язує іони міді і тим самим запобігає окисленню ЛПНЩ [16] [].

ГПН відіграє важливу роль у підтриманні вуглеводного обміну, зокрема, гомеостазу глюкози. Експериментально доведено, що введення ГПН захищає від діабетогенної дії аллоксану і зменшує гіперглікемію на ранніх етапах розвитку експериментального діабету, сприяючи навіть відновленню бета-клітин [17] []. Інсулін в комплексі з ГПН спричинює більш виразний гіпоглікемічний ефект. На противагу наведеному, зв'язування ендogenous ГПН протамін-сульфатом посилює діабетогенний ефект аллоксану і діабетогенного фактора плазми крові. При зв'язуванні протамін-сульфатом всього наявного в циркулюванні ендogenous ГПН у здорових щурів виникала резистентність відносно гіпоглікемічної дії як ендogenous, так і екзогенного інсуліну. У тварин із зниженням концентрації ендogenous ГПН гіпоглікемічна дія інсуліну значно знижувалась.

Результати чисельних досліджень показують, що в умовах емоційного напруження, обумовленого інформаційним навантаженням, ГПН вивільняється в кровообіг, де він достатньо швидко утворює чисельні комплекси із різними білками крові і біогенними амінами. Так, при введенні високомолекулярного ГПН в дозі 64 МО/кг у всіх щурів незалежно від індивідуальних особливостей, виявляли виразну інтенсифікацію процесів навчання, зменшення кількості помилкових дій і високий рівень організованості сформованої поведінки і працездатності [4] [].

Припускають, що можливо одним із можливих механізмів позитивного впливу ГПН на психічні процеси може виявитись здатність його молекули взаємодіяти із медіаторними системами через комплексоутворення і посилення ефектів таких важливих для навчання нейромедіаторів, як норадреналін і серотонін. ГПН спричиняє і антигіпоксичну дію. Як і чисельні антигіпоксанти, він здатний знижувати активність моноамінооксидази і Отже впливати на медіаторні системи, відповідальні за адаптацію до стресу. Означені ефекти можуть позитивно відбиватися на процесах пам'яті і навчання [4] [].

Фізіологічні ефекти ГПН хоч і є різноманітними, але найкраще вивчена його антикоагулянтна дія. Остання досягається через гальмування агрегації тромбоцитів і активацією процесу фібринолізу [2] []. Доведеним є факт, що на поверхні ендотелію судин міститься деяка кількість глікозаміногліканів і глікопротеїдів, які мають у структурі своїх молекул гепариноподібні ланцюги. Це підтверджується тим, що обробка білків стінки судин гепариною знижує їх антикоагулянтні властивості [8] []. Це є свідченням того, що при контакті із неушкодженим ендотелієм тромбін може інактивуватися антитромбіном III (АТ III) при каталітичній дії глікопротеїдів із поверхні ендотелію. Можна припустити, що вплив означеного механізму на зсідання крові є більш суттєвим в мікроциркуляторному руслі, де співвідношення між поверхнею судин і об'ємом циркулюючої крові забезпечує більш тісний контакт стінок судин і крові.

Хоча синтез і депонування ГПН здійснюється в опасистих клітинах, він завжди тісно зв'язаний із кровоносними судинами. За фізіологічних умов ГПН має високу спорідненість до антитромбіну III і зв'язується з ним. Їх взаємодія має електростатичну природу і змінюється при коливаннях рН середовища і його іонної сили. Залишки L-ідуранової кислоти і сульфату обумовлюють високий негативний заряд молекул ГПН, завдячуючи чому

він активно взаємодіє із певними компонентами плазми крові. Він специфічно зв'язує фактори зсідання крові ІХ і ХІ. Більш важливою для антикоагулянтної активності ГПН є його здатність взаємодіяти із альфа-2-глікопротеїном плазми – АТ ІІІ і потенціювати утворення комплексу АТ ІІІ із активними сери новими протеазами каскаду згортання крові (тромбін, фактори Ха, ІХа, ХІа, ХІІа [19,25] []). Означене утворення комплексів спричинює до незворотної активації факторів згортання крові. Зв'язування ГПН із залишками АТ ІІІ викликає конфірмаційні зміни, що сприяють взаємодії останнього із сери новими протеазами. Відомо, що ГПН у невеликих кількостях присутній на стінках судин, що спричинює зниження активації внутрішнього шляху зсідання крові [21] [].

Протизсідальну активність ГПН можуть пригнічувати катіонні поліпептиди, які конкурують із катіонними ділянками АТ ІІІ за зв'язування із полііонним ГПН. У своїй структурі ГПН має два сайти зв'язування з АТ ІІІ, а тромбін – один. Гепарин зв'язується із лізиновими залишками на АТ ІІІ, що робить аргініновий активний центр більш доступним для активного сери нового центру тромбіну. Зв'язування ГПН із АТ ІІІ прискорює утворення комплексу тромбін – АТ ІІІ – ГПН. Ковалентний зв'язок між активним сериновим центром тромбіну і аргініновим сайтом комплексу АТ ІІІ – гепарин викликає інактивацію активної сери нової протеази. Слід відмітити, що тільки незначна фракція ГПН має АТ ІІІ – зв'язуючу активність, а ГПН, що з'єднується з АТ ІІІ, значно посилює інгібіторну здатність АТ ІІІ [1,4] []. Після утворення комплексу між АТ ІІІ і тромбіном ГПН дисоціює із комплексу і зв'язується із іншою молекулою АТ ІІІ, генеруючи множинні цикли інактивації ферменту. Нейтралізація активованих форм інших факторів зсідання крові шляхом АТ ІІІ відбувається за аналогічним механізмом, але швидкості інактивації відрізняються. Для каталізу інгібування фактору Ха достатньо, щоб ГПН

зв'язувався тільки із АТ III, але щоб каталізувати інгібування тромбіну, ГПН повинен зв'язатися і з АТ III, і з тромбіном (фактор Іа) [14,25] [].

Взаємодія між АТ III і активними ферментами зсідання крові може бути опосередковано іншими мукополісахаридами і гепарин сульфатом. Оскільки дані сполуки в судинній стінці, існує припущення, що вони відіграють певну роль в контролюванні процесу активації зсідання крові. Значення АТ III як основного модулятора гемостазу підтверджують наявністю тенденції до тромбоутворення у осіб із вродженим або набутим дефіцитом АТ III.

В процесі утворення комплексу тромбін – АТ III ГПН не тільки прискорює взаємодію між ними, але і виконує роль матриці для зближення АТ III із тромбіном шляхом зв'язування молекули ферменту із особливою ділянкою ГПН рядом із інгібітором. При цьому сам ГПН відіграє лише каталітичну роль. Після завершення інактивації тромбіну у потрійному комплексі АТ III – тромбін – ГПН весь ГПН виділяється у вільному вигляді і зберігає свою біологічну активність. Отже, одна молекула ГПН здатна послідовно прискорює взаємодію чисельних пар молекул АТ III в крові.

ГПН із фібриногеном, плазміном і адреналіном утворює комплекси, що мають протизсідальну і фібринолітичну дію, а в низьких концентраціях інгібує реакцію між факторами IXa, VIII, ауто каталітичну активацію тромбіну і дію фактора Xa. В той же час, у високих концентраціях ГПН інгібує коагуляцію у всіх фазах, в том числі і тромбінфібриногену.

У позасудинному просторі знаходиться переважно гепариновий кофактор II (ГК II), де локалізується дерматан-сульфат, а саме тут може відігравати провідну роль в інгібуванні тромбіну. ГК II – серпін, інгібуючий тромбін, але не інші коагуляційні протеази в присутності ГПН або дерматан-сульфата. Інгібуюча дія ГК II на тромбін є менш виразною порівняно із такою у АТ III. Тромбіну властиві і інші функції, що не пов'язані із згортанням крові або активацією тромбоцитів: проліферація

фібробластів і інших клітин, індукування хемотаксису моноцитів, полегшення адгезії нейтрофільних гранулоцитів до ендотеліальних клітин, стимулювання утворення простагліцину і інших медіаторів ендотеліальними клітинами, обмеження ушкодження нервових клітин. Здатність ГК II блокувати дану діяльність тромбіну відіграє певну роль у регулюванні процесів заживлення ран, запалення або розвитку нервової тканини [29,30] [].

Підвищення рівня ГПН в крові спостерігають при дифузних захворюваннях сполучної тканини, анафілактичних реакціях і посттрансфузійних ускладненнях, променевої хвороби, лейкозах [27] []. На думку онкологів, метастазування може бути обумовлене змінами в структурі глікокон'югатів на поверхні злоякісних клітин. Існує припущення, що означені зміни структури глікоаміногліканів може впливати на вибір місць метастазування пухлинних клітин [20] [].

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із ЗДА і колоректальним раком, що супроводжується анемією злоякісного новоутворення, мають місце порушення обміну вільного гепарину, що проявляється достовірним збільшенням його вмісту у плазмі крові. Участь у чисельних проявах життєдіяльності організму дозволяє розглядати ГПН як сполуку із вираженими регуляторними властивостями не тільки периферичної а і центральної дії.

2. Оскільки на етапі встановлення діагнозу має місце початкове збільшення вмісту вільного гепарину в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення, обумовленій колоректальним раком, перспективним напрямком наукових і клінічних досліджень є дослідження динаміки вмісту даної біологічно активної сполуки в процесі лікування для використання показника його вмісту як додаткового критерію оцінки ступеня компенсації метаболічних процесів при лікуванні пацієнтів.

3. Показник вмісту вільного гепарину в плазмі крові у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку є достовірно вищим, ніж у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, тому, очевидно, його можна використовувати і як додатковий диференційно діагностичний критерій розмежування означених захворювань.

3.2. Динаміка рівня гістаміну в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення в пацієнтів із колоректальним раком.

Щорічно у світі онкологічні захворювання діагностуються у понад 6 млн людей і більше як 4 млн людей помирають від означених захворювань, що становить приблизно 10% від загальної кількості випадків смертей. Щодо показника онкологічної захворюваності в Україні, то вона характеризується поступовим зростанням, число вперше виявлених пацієнтів становить 304–308 на 100 тис мешканців [1] []. Як свідчать офіційні дані МОЗ України, уже при первинному зверненні у 25% пацієнтів виявляється IV стадія захворювання, що в більшості випадків є причиною відмови таким пацієнтам у спеціалізованій допомозі та переведення їх на симптоматичне лікування [2] [].

Накопичення гістаміну є однією із перших ланок довгого ланцюга фізіологічних і біохімічних процесів, що супроводжують анемічну гіпоксію і метаболічну інтоксикацію у онкологічних пацієнтів. Гістамін – (бета-імідазолін-4(5)-етиламін) є біогенним фізіологічно активним гетероциклічним аміном. Наразі виявлено і ідентифіковано 12 похідних гістаміну в тканинах живих істот. Їх наявність пояснюють присутністю в молекулі гістаміну двох реакційно спроможних центрів: ядра аміногрупи (NH-) та бокового ланцюга аміногрупи (NH₂-), завдячуючи яким і існує означений спектр похідних гістаміну. Встановлено існування певної

залежності між конформацією молекули гістаміну і її біологічною активністю [3] [].

Гістамін є складовою частиною майже всіх тканин, біологічних рідин і випорожнень тварин і людини. Найбільше його знаходиться в шкірі, тканинах травного тракту, легень, тобто в тканинах, що максимально контактують із зовнішнім середовищем. Частіше гістамін визначають в крові, плазмі, сечі, слині, спинномозковій рідині, тканинах, рідше – волоссі, поті, слизі носових ходів, жовчі. В крові гістамін локалізується, в основному, в базофільних і еозинофільних лейкоцитах. Нормальний вміст гістаміну в цільній крові людини становить 40–70 нг/мл, а у плазмі – на 1–2 порядки нижче.

В організмах тварин і людини гістамін синтезується із білків їжі при декарбоксилуванні гістидину бактеріями кишечникової флори групи *E. coli*, та частково, в незначних кількостях, безпосередньо із їжі – екзогенний, та шляхом внутрішньоклітинного декарбоксилування гістидину гістидиндекарбоксилазою – ендогенний.

В свіжих фруктах и овочах (томати, банани, сливи), гістамін міститься у кількостях, що не перевищують безпечні його рівні. В той же час, пиво, вино, сир, консервована риба в олії, квашена капуста, консервовані овочі можуть містити токсичні кількості гістаміну.

Гістамін є біологічно-активною сполукою, що вивільнюється опасистими клітинами у разі гіпоксичних станів [3] []. Гістамін, що вивільнився в кров і тканини, метаболізується трьома шляхами: дезамінірування діаміноксидазою або гістаміназою з утворенням імідазолоттової кислоти через 4-імідазолкарбоксиальдегід; метилірування з утворенням 1-метилгістаміну або N-метилгістаміну з допомогою ферменту гістамін-N-метилтрансферази; ацелірилюванням з утворенням 4-(бета-ацетиламіноетил)імідазолу за допомогою ферменту ацетилази (є у бактерій, не виявлена у хребетних).

Гістамін є тканинним гормоном, медіатором у нервовій системі, стимулятором і інгібітором внутрішньоклітинних, тканинних, органних перетворень, а також фармакологічним препаратом. Реакції, що викликаються гістаміном, нерідко виходять за межі гомеостазу і супроводжуються патологічними порушеннями як в органах, так і організмі в цілому. Присутність його у кількостях, що перевищують «фармакологічні», нерідко викликають порушення нормальної життєдіяльності організму. Токсичний ефект гістаміну посилюється такими препаратами як інгібітори моноамінооксидази, алкоголем, іншими біологічно активними амінами.

Не дивлячись на важливу роль гістаміну в патогенезі чисельних патологічних процесів і захворювань, його зміни вмісту при анемії злоякісного новоутворення при коло ректальному раку залишилися поза увагою дослідників, що і спонукало нас до наукового пошуку.

Завданням дослідження було провести біохімічні дослідження вмісту вільної фракції гістаміну у плазмі периферичної крові здорових осіб, хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА) та анемію злоякісного новоутворення (АЗН) при колоректальному раку для виявлення можливих специфічних змін та використання показника його вмісту в клінічній і диференційно-діагностичній практиці.

Матеріали та методи. З метою вирішення поставленої задачі на базі Київського обласного онкологічного диспансера було проведено дане клінічне дослідження. У ньому брали участь 392 пацієнти, серед яких було 186 (47,45 %) жінок і 206 (52,55%) чоловіків. Матеріалом для дослідження служила плазма крові 392 пацієнтів (58 чоловіків і 52 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із ЗДА, вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнтів (206 чоловіків та 186 жінок) із колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження. Серед пацієнтів, що

склали другу (II) групу спостереження було 222 осіб (119 чоловіків та 103 жінки) із злякисними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злякисними новоутвореннями ректосигмоїдного відділу (шифр МКХ-10 C.19), 138 осіб (82 чоловіків та 56 жінок) із злякисними новоутвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 C.20), та 3 пацієнти (2 чоловіки та 1 жінка) із злякисними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 C.21). Вік обстежених від 22 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив $(63,3 \pm 1,2)$ років. У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку III–IV стадії за С.У. Dukes (1956) було визначено гістохімічно.

Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування. Діагноз ЗДА верифікували на підставі характерної клінічної картини (ознак анемічної гіпоксії та сидеропенічного синдрому), характерної гематологічної картини периферичної крові та показників метаболізму заліза.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Серед пацієнтів із ЗДА легкий ступінь тяжкості перебігу діагностували у 19 осіб, середній – у 15, тяжкий – у 11, такий, що загрожує життю – у 8. Легкий ступінь тяжкості перебігу АЗН діагностували у 29 хворих, середній – у 12, тяжкий – у 10 осіб, такий, що загрожує життю – у 6.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими

доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 2012 р).

Контрольну групу склали 50 здорових первинних донорів, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання. Всі донори обстежені в ДУ «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

У пацієнтів із колоректальним раком проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипичних. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеню зрілості (в %) – низько диференційовані (НД), помірно диференційовані (ПД), високо диференційовані (ВД) клітини. За загальноприйнятими критеріями оцінювали ступінь злоякісності та гістологічний тип пухлини.

Визначення вільної фракції гістаміну в плазмі крові проводили флюорометричним методом за методикою Михайличенко Б. В., Видиборця С. В. (1999) [4] []. Автор і його науковий керівник щиро дякують зав. кафедри судової медицини і права професора Б. В. Михайличенка за методичну допомогу при проведенні наукового пошуку. Результати

досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики із вирахуванням t-критерія вірогідності Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. При аналізі отриманих даних встановлено, що показник концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p < 0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив $(142,72 \pm 4,60)$ г/л. При цьому у чоловіків він становив $(146,72 \pm 4,60)$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – $(131,06 \pm 3,77)$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p < 0,001$), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $(4,76 \pm 0,15) \times 10^{12}$ /л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $(4,86 \pm 0,15) \times 10^{12}$ /л, а у жінок – $(4,38 \pm 0,13) \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,4 до $5,0 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – від 4,2 до $4,7 \times 10^{12}$ /л. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи була більша, ніж у жінок ($p < 0,001$). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості лейкоцитів у чоловіків контрольної групи, у середньому, становила $(5,85 \pm 1,24) \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до $7,3 \times 10^9$ /л, а у жінок – $5,83 \pm 1,32 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до $8,3 \times 10^9$ /л. Ми не встановили достовірних відмінностей даного показника у групах обстежених порівняно із контролем, як і відмінностей залежно від статі ($p > 0,05$).

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $(203,40 \pm 13,94) \times 10^9$ /л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому,

становив $(204,38 \pm 15,23) \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $(201,67 \pm 11,51) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до $230 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – від 190 до $220 \times 10^9/\text{л}$. Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив $(0,88 \pm 0,05) \%$, у чоловіків – $(0,87 \pm 0,05)$, а у жінок – $(0,88 \pm 0,04) \%$. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і III групах обстежених ($p < 0,001$), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із АЗН дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна припустити, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник МСV у контрольній групі, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ фл, при коливанні показника від від 84 до 97 фл. У жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ фл при індивідуальних

коливаннях від 89 до 97 фл, а у чоловіків, відповідно – $(92,29 \pm 1,01)$ фл, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 фл. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп ($p < 0,001$).

Показник MCHC у контрольній групі, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23)$ %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У жінок показник MCHC, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, – $(34,41 \pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника MCHC у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$). Ми встановили зниження показника MCHC у пацієнтів II і III груп ($p < 0,001$), що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну.

Із наведених у табл. 1 даних видно, що вміст ЗС у групі контролю, у середньому, становив $(20,04 \pm 2,03)$ мкмоль/л. Даний показник у обстежених чоловіків, у середньому, становив $(20,75 \pm 1,94)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – $(18,77 \pm 1,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок ($p < 0,01$). Із результатів нашого дослідження видно, що у пацієнтів II і III груп мало місце достовірне зниження показника вмісту ЗС ($p < 0,001$).

Показник ЗЗЗС у контрольній групі, у середньому, становив $(57,25 \pm 2,49)$ мкмоль/л. У чоловіків, у середньому, становив $(56,52 \pm 2,37)$ мкмоль/л, а у жінок – $(58,55 \pm 2,20)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. Показник ЗЗЗС у жінок контрольної групи був більшим, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп

показник ЗЗЗС був достовірно нижчим, що відображає наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Показник НЗЗС у чоловіків контрольної групи, у середньому, становив $35,77 \pm 4,07$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – $(39,78 \pm 3,53)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі контролю показник НЗЗС становив $(37,21 \pm 4,31)$ мкмоль/л, у жінок він був вищим, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп показник НЗЗС був достовірно більшим, що відображає наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Показник НТЗ у групі контролю, у середньому, становив $(35,18 \pm 4,90)$ %. У чоловіків даний показник, у середньому, становив $(36,88 \pm 4,74)$ %, а у жінок – $(32,17 \pm 3,63)$ %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10 %, а у жінок – від 26,40 до 38,30 %. Показник НТЗ у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок ($p < 0,01$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник НТЗ був достовірно нижчим, що підтверджує наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Вміст ТФ у сироватці крові у контрольній групі, у середньому, становив $(3,23 \pm 0,10)$ г/л. У чоловіків даний показник, у середньому, становив $3,20 \pm 0,09$ г/л, а у жінок – $(3,28 \pm 0,09)$ г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,23 до 3,38 г/л, а у жінок – від 2,24 до 3,42 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові у жінок контрольної групи був більший, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп зміни показника ТФ, порівняно із контролем, мали різноспрямований характер, у пацієнтів II групи він достовірно меншим, а у пацієнтів III групи достовірно більшим ($p < 0,001$). Такий характер змін свідчить про порушення синтезу і обміну ТФ в умовах пухлинної інтоксикації.

Показник вмісту ФН у сироватці крові обстежених контрольної групи чоловіків, у середньому, становив $(24,91 \pm 2,14)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – $(19,19 \pm 1,41)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому, у контрольній групі вміст ФН становив $(22,85 \pm 3,36)$ мкг/л. Показник вмісту ФН у сироватці крові чоловіків даної групи був більший, ніж у жінок ($p < 0,001$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп зміни показника ФН, порівняно із контролем, також мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно більшим, а у пацієнтів III групи достовірно меншим ($p < 0,001$). Такий характер змін обумовлений тим, що ФН є гострофазним білком і умовах пухлинної інтоксикації його рівень закономірно зростає.

Дані про отримані результати досліджень вмісту вільного гістаміну у плазмі крові обстежених осіб наводимо в табл. 1.

Таблиця 1. Показник вмісту вільного гістаміну у плазмі крові обстежених ($M \pm m$), мкг/л

Показник	Групи обстежених			Достовірність різниці (p)
	Контрольна (n=50)	I (перша), (n=53)	II (друга), (n=392)	
Вільний гістамін, мкг/л	$1,00 \pm 0,63$	$1,33 \pm 0,80$	$1,65 \pm 0,93$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки: p_1 – достовірність різниці у пацієнтів I групи порівняно із контрольною групою; p_2 – достовірність різниці у пацієнтів II групи порівняно із контрольною групою; p_3 – достовірність різниці у пацієнтів I і II груп.

Як видно із наведених у табл. 1 даних, показник вмісту вільного гістаміну в плазмі крові у пацієнтів I і II груп обстежених був достовірно

вищим за показник у контрольній групі ($p < 0,05$). Слід відмітити, що даний показник був достовірно найвищим у пацієнтів II групи, що може свідчити про порушення його синтезу і процесів вивільнення і інактивації в умовах пухлинної інтоксикації та анемічної гіпоксії ($p < 0,05$).

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник вільного гістаміну у плазмі крові хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2.

Показник вмісту вільного гістаміну у плазмі крові хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН залежно від ступеню виразності анемії ($M \pm m$), мкг/л

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=50)	Злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН (n=57)	
1,00±0,63	легкий перебіг анемії (n=29) 1,25±0,57	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,001$
	анемія середнього ступеня важкості (n=12) 1,63±0,85	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,01$
	тяжкий перебіг анемії (n=10)	$p_1 < 0,05$

	1,83±0,27	p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₆ < 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=6) 1,95±0,56	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01

Примітки: p₁ – достовірність різниці порівняно із контрольною групою;
p₂ – достовірність різниці із пацієнтами II групи;
p₃ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії;
p₄ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії;
p₅ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії;
p₆ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл.2 даних, у хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН, показник вмісту вільного гістаміну у плазмі крові збільшувався пропорційно зростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрозувала життю при АЗН у пацієнтів на злоякісні новоутворення товстої кишки супроводжується найвиразнішим збільшенням вмісту вільного гістаміну у плазмі крові, що очевидно, є відображенням особливостей його обміну при пухлинному процесі в умовах пухлинної інтоксикації, анемічної гіпоксії і може свідчити про розбалансування процесів його синтезу, вивільнення і інактивації.

Адаптація та виживання організму залежить від цілісності і збереження регуляторних систем в межах усього організму та ауторегуляторних механізмів на рівні окремих органів. В цілісному організмі існують метаболічні, гуморальні та нейрогенні ауто регуляторні механізми метаболічного захисту кожного з функціонуючих органів. Особливо важливу роль в регуляції адекватного кровопостачання життєво важливих органів відіграють нейрогормони. До останніх належить і гістамін. Існує думка, що прогресування хронічних захворювань, в значній мірі, обумовлене пагубним впливом порушення біоритмів на тканини і органи внаслідок дефіциту енергії, що виникає внаслідок цього. В процесі хвороби через виникаючий дефіцит енергії, через відхилення від закону «оптимальної конструкції» і порушення біоритмів в тканинах, виникає новий патогенетичний механізм, що продовжує руйнувати тканини, що непошкоджені етіологічним чинником. Відбувається відокремлення хвороби від етіологічного чинника і продовження її перебігу навіть після повного усунення зовнішньої пошкоджувальної дії. За розкриття механізму циркадних біоритмів Д. Холлу, М. Росбашу і М. Янгу в 2017 році присуджено Нобелівську премію. Незважаючи на різноманітність патології, існує єдиний патогенетичний механізм виникнення усіх хронічних хвороб, незалежний від причини захворювання. Відомо, що при будь-якому захворюванні, окрім властивих специфічних симптомів, що визначають його нозологічну належність, мають місце і неспецифічні прояви – такі як м'язова слабкість, в'ялість, втрата працездатності, може бути субфебрилітет, втрата апетиту, маси тіла, апатія, депресія тощо.

При обговоренні даного питання не може не звертати особливу увагу той факт, що рецептори для гістаміну виявлені на поверхні клітин різних солідних пухлин (карциномах, зокрема, простати, шлунку, молочної залози, меланомі, лімфомах, гліомах, нейробластомах тощо [5] []). Результати досліджень різних авторів свідчать, що різні пухлини відрізняються як за

типом гістамінових рецепторів, так і за їх афінністю, що в кінцевому результаті визначає і характер впливу ліганд-рецепторної взаємодії на ріст пухлини. Отримано чисельні докази, що гістамін є не тільки стимулятором проліферації, що здійснюється через H2-рецептори, а і хемоаттракантом, що дозволило зробити припущення про участь гістаміну в міграції пухлинних клітин через H1-рецептори [5] [].

Цікавим є факт, що ряд пухлинних клітин, не тільки мають рецептори для гістаміна, а і містять цей медіатор внутрішньоклітинно. Вивчення означеного факту в системах *in vitro* дозволило припустити, що гістамін посилює ріст пухлин через H2-рецептори. Подальше вивчення показало, що ріст трансплантованих клітин меланоми імунодефіцитним мишам пригнічується антагоністом H2-рецепторів – циметидином. Поряд з цим інший блокатор H2-рецепторів ранітидин при ізольованому застосуванні мав слабо виразний інгібіторний ефект [6] [].

Для виявлення ролі ендogenous гістаміну, що міститься в пухлинних клітинах, було використано різні моделі пухлинного росту у мишей із генетичним зниженням вмісту гістидиндекарбоксилази. Аналіз результатів введення у різних модифікаціях дослідів дефіцитним мишам мутантних клітин, що стабільно експресували гістидиндекарбоксилазу, дозволив авторам зробити висновок, що ендogenous гістамін в пухлинних клітинах локально супресує протипухлинний імунітет і посилює рост пухлини через H2-рецептори [7] [].

Окреслилися також і деякі підходи до вивчення взаємозв'язку між експресією рецепторів для гістаміну і ступенем диференціювання пухлини.

У функціонуванні макрофагів суттєву роль відіграє гістамін, рецептори для якого експресують мононуклеарні фагоцити. Найбільш вивченими у цьому аспекті є моноцити периферичної крові [8] []. Гістамін і серотонін активують альвеолярні і перитонеальні макрофаги. Недавно було

продемонстровано, що макрофаги поглинають гістамін і таким чином включаються в нейтралізацію його негативних ефектів у ділянці запалення [9] []. Гістамін, разом із ПГЕ2 і катехоламінами, регулює вроджений і набутий імунітет, посилюючи взаємодію між моноцитами і іншими клітинами [10] [].

Порівняно недавно, на нейтрофілах і макрофагах, а також на лейкоцитах, моноцитах, опасистих клітинах, Т-лімфоцитах було виявлено поверхневий глікопротеїн – CD200 (OX2) та ідентифіковано ген, що відповідає за його експресію. Установлено, що CD200 відноситься до сімейства регуляторних білків і кілерних імуноглобулін залежних рецепторів із можливістю виконання активаційних і інгібіторних функцій. Остання властивість дозволяє CD200 виконувати важливі функції у імунорегулюванні [11] [].

Одним із важливих механізмів цитотоксичності макрофагів є продукція оксиду азоту (NO). Останнім часом значно розширилися уявлення щодо його біологічної ролі. Наразі відомо, що NO синтезується за участю NO-синтетази (NOS), про яку відомо, що вона існує як мінімум у трьох ізоформах: e, n, і. І саме іNOS присутня у ділянках запалення, включається в регуляцію цитокінів і індукується в макрофагах, гепатоцитах і інших клітинах під дією бактеріальних агентів [12] []. Цитостатична дія NO макрофагів, зокрема при інфільтрації ними пухлини, по відношенню до клітин пухлини здійснюється шляхом пригнічення проліферації клітин-мішеней, що відбувається внаслідок блокування синтезу ДНК, насамперед за рахунок взаємодії із залізомісткими білками клітини (присутність заліза здатна гальмувати цитотоксичну активність NO по відношенню до клітин пухлини [13] []). Доведено, що при наявності кисню утворюються активні метаболіти NO, які можуть спричинювати пряму цитотоксичну дію. Гіперпродукція NO супроводжується гальмуванням гліколізу, і, як наслідок цього, порушенням енергетичного метаболізму клітини-мішені.

Оцінюючи вірогідність цитотоксичної дії NO під дією iNOS макрофагами, слід зазначити, що існує і інша точка зору, згідно якої NO може вироблятися пухлинними клітинами і нерідко високий рівень його продукції асоціюється із пухлинною прогресією [14] []. За даними ряду досліджень в умовах ішемії кишечника спостерігається також і значне збільшення рівня серотоніну в плазмі крові за рахунок збільшення його вивільнення пошкодженими клітинами кишечника. На фоні ішемічних змін в кишечнику внаслідок збільшення кількості серотонін-продукуючих клітин та їх проліферації, значно активізується синтез серотоніну [15–17] []. Даний процес супроводжується і збільшенням синтезу і вивільнення гістаміну із опастистих клітин, що посилює процеси атерогенезу. Підвищена концентрація серотоніну і гістаміну призводить до прогресування вже існуючих патологічних змін.

Висновки.

1. У пацієнтів із ЗДА і колоректальним раком, що супроводжується анемією злоякісного новоутворення, мають місце порушення обміну гістаміну, що проявляється достовірним збільшенням його вмісту у плазмі крові.

2. Оскільки на етапі встановлення діагнозу має місце початкове збільшення вмісту гістаміну в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення, обумовленій колоректальним раком, перспективним напрямком наукових і клінічних досліджень є дослідження динаміки вмісту даної біологічно активної сполуки в процесі лікування для використання показника його вмісту як додаткового критерію оцінки ступеня компенсації метаболічних процесів при лікуванні пацієнтів.

3. Показник вмісту вільного гістаміну в плазмі крові у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку є достовірною вищим, ніж у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, тому, очевидно, його

можна використовувати і як додатковий диференційно діагностичний критерій розмежування означених захворювань.

4. На наш погляд перспективним напрямком досліджень у пацієнтів із колоректальним раком, що супроводжується анемією злоякісного новоутворення, є дослідження вмісту вільного гістаміну і вільного серотоніну в плазмі крові в динаміці лікування залежно від редукції анемії та подальшого виду лікування основного захворювання.

3.3. Практичне значення визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти в еритроцитах у пацієнтів із колоректальним раком.

Відомо, що анемічний синдром виявляють у онкологічних пацієнтів до початку призначення лікування. Його частота залежить від стадії прогресування злоякісної пухлини. При колоректальному раку (КРР) на I–II стадії анемія розвивається у 40 % випадків, а в III–IV стадії – у 80 % [3] []. Як свідчать офіційні дані МОЗ України, уже при первинному зверненні у 25% пацієнтів виявляється IV стадія захворювання, що в більшості випадків є причиною відмови таким пацієнтам у спеціалізованій допомозі та переведення їх на симптоматичне лікування [4] [].

Анемія у онкологічних пацієнтів специфічні патогенетичні механізми розвитку та формує синдром взаємного обтяження [1,5] []. Справжній дефіцит заліза є властивим для анемії при КРР, але він формується за впливу чисельних гуморальних регуляторів, насамперед, гепсидину [2,7] []. Тому мікроцитоз і гіпохромія еритроцитів не завжди вказують на залізодефіцитний характер анемії внаслідок хронічних крововтрат при пухлинах, а при тривалому перебігу онкологічного процесу частіше свідчать про наявність анемії із специфічними патогенетичними механізмами формування [1,3,6] []. Анемічний синдром супроводжується розвитком гіпоксії тканин, що в свою чергу активує процеси оксидативного стресу та призводить до посиленого вивільнення біологічно активних

речовин. Наразі активно досліджується проблема анемії зляксісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0.

Як показав аналіз останніх досліджень присвячених проблемі анемії при КРР, не повністю висвітленими залишилися питання оцінки ступеню біохімічних порушень при АЗН, зокрема, відсутні дані щодо вмісту в еритроцитах 2,3-дифосфогліцеринової кислоти (2,3-ДФГ), як опосередкованого маркера ступеню тканинної гіпоксії.

Мета дослідження – вивчити вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах хворих на АЗН при КРР, встановити значення даного показника для оцінки та діагностики ступеня вторинних метаболічних порушень, оцінити можливе діагностичне і прогностичне значення виявлених змін.

Матеріал та методи дослідження.

Матеріалом для дослідження служила периферична венозна кров 392 пацієнтів із КРР, серед яких було 39 пацієнтів, перебіг основного захворювання у яких не супроводжувався наявністю анемії (перша (I) група спостереження) та 351 пацієнтів, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження). Окремо обстежили 48 пацієнтів (19 чоловіків і 29 жінок) із залізодефіцитною анемією (ЗДА), причиною розвитку якої були хронічні крововтрати (третья (III) група спостереження). Вік обстежених від 22 до 79 років. Усі пацієнти були обстежені після верифікації діагнозу і до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Легкий ступінь тяжкості перебігу АЗН діагностували у 188 хворих, середній – у 104, тяжкий – у 41 осіб, такий, що загрожує життю – у 18. У пацієнтів із ЗДА,

відповідно, легкий у 19, середній у 14, тяжкий у 7 і такий, що загрожує життю – у 5 осіб.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12.2012 р).

Контрольну групу склали 35 здорових первинних донорів, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання. Всі донори обстежені в ННП «Київський міський центр крові» відповідно до вимог **«Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».**

Визначали вміст заліза в сироватці (СЗ) крові і показник загальної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЗЗС) батофенантроліновим методом. Показник ненасиченої залізовв'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) вираховували як різницю між ЗЗС і СЗ. Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗС. Вміст трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗС, феритину (ФН) – радіометричним методом. Вміст 2,3-ДФГ у відмитих еритроцитах

периферичної венозної крові проводили за И.С.Лугановой, М.Н.Блиновым (1975).

У пацієнтів із КРР проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипових. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеню зрілості (в %) – низько диференційовані (НД), помірно диференційовані (ПД), високо диференційовані (ВД) клітини. За загально прийнятими критеріями оцінювали ступінь злоякісності та гістологічний тип пухлини.

Результати досліджень статистично опрацьовані. Достовірність різниці оцінювали, використовуючи коефіцієнт відмінності Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати та обговорення.

Як показав аналіз результатів дослідження периферичної крові у обстежених, концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p < 0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив $142,72 \pm 4,60$ г/л. При цьому у чоловіків він становив $146,72 \pm 4,60$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – $131,06 \pm 3,77$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p < 0,001$), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $4,76 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $4,86 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – $4,38 \pm 0,13 \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від $4,4$ до $5,0 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – від $4,2$ до $4,7 \times 10^{12}$ /л. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи

була більша, ніж у жінок ($p < 0,001$). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості лейкоцитів у чоловіків контрольної групи, у середньому, становила $5,85 \pm 1,24 \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до $7,3 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $5,83 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях від

3,8 до $8,3 \times 10^9/\text{л}$. Ми не встановили достовірних відмінностей даного показника у групах обстежених порівняно із контролем, як і відмінностей залежно від статі ($p > 0,05$).

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $203,40 \pm 13,94 \times 10^9/\text{л}$. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $204,38 \pm 15,23 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $201,67 \pm 11,51 \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до $230 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – від 190 до $220 \times 10^9/\text{л}$. Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу.

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив $0,88 \pm 0,05$ %, у чоловіків – $0,87 \pm 0,05$, а у жінок – $0,88 \pm 0,04$ %. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і III групах обстежених ($p < 0,001$), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із АЗН дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних

коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено ($p>0,05$). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p<0,001$). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна припустити, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник MCV у контрольній групі, в цілому, становив $(93,41\pm 0,91)$ фл, при коливанні показника від 84 до 97 фл. У жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22\pm 1,69)$ фл при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 фл, а у чоловіків, відповідно – $(92,29\pm 1,01)$ фл, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 фл. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено ($p>0,05$), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп ($p<0,001$).

Показник МСНС у контрольній групі, в цілому, становив $(34,38\pm 0,23)$ %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У жінок показник МСНС, в середньому, складав $(34,35\pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, – $(34,41\pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника МСНС у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено ($p>0,05$). Ми встановили зниження показника МСНС у пацієнтів II і III груп, що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну ($p<0,001$).

Щодо основних показників обміну заліза у обстежених, дані наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Основні показники обміну заліза у обстежених ($M\pm m$)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених, кількість (n)				Достовірність різниці (p)
	Контрольна (n=35)	Перша (I) (n=39)	Друга (II) (n=351)	Третя (III) (n=48)	
ЗС, мкмоль/л	20,04±2,03	20,75±1,94	15,77±1,53	8,47±0,69	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
ЗЗЗС, мкмоль/л	57,25±2,49	56,52±2,37	68,55±2,20	88,75± ±2,01	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
НЗЗС, мкмоль/л	37,21±4,31	36,77±4,07	39,78±3,53	80,28± ±1,19	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
НТЗ, %	35,18±4,90	36,88±4,74	32,17±3,63	9,54± ±0,43	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
ТФ сироватки, г/л	3,23±0,10	2,90±0,09	2,78±0,09	4,02± ±0,23	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001

ФН сироватки, мкг/л	43,92±7,75	86,91±9,14	134,19±11,11	8,03± ±1,98	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
---------------------	------------	------------	--------------	----------------	--

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і I групи; p₂ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і II групи; p₃ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і III групи; p₄ – достовірність різниці між показниками у I і II групах; p₅ – достовірність різниці між показниками у II і III групах.

Із наведених у табл. 1 даних видно, що вміст ЗС у групі контролю, у середньому, становив 20,04±2,03 мкмоль/л. Даний показник у обстежених чоловіків, у середньому, становив 20,75±1,94 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – 18,77±1,53 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок (p<0,01). Із результатів нашого дослідження видно, що у пацієнтів II і III груп мало місце достовірне зниження показника вмісту ЗС (p<0,001).

Показник ЗЗЗС у контрольній групі, у середньому, становив 57,25±2,49 мкмоль/л. У чоловіків, у середньому, становив 56,52±2,37 мкмоль/л, а у жінок – 58,55±2,20 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. Показник ЗЗЗС у жінок контрольної групи був більшим, ніж у чоловіків (p<0,01). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник ЗЗЗС був достовірно нижчим, що відображає наявність порушень обміну заліза (p<0,001).

Показник НЗЗС у чоловіків контрольної групи, у середньому, становив 35,77±4,07 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до

43,37 мкмоль/л, а у жінок – $39,78 \pm 3,53$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі контролю показник НЗЗС становив $37,21 \pm 4,31$ мкмоль/л, у жінок він був вищим, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп показник НЗЗС був достовірно більшим, що відображає наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Показник НТЗ у групі контролю, у середньому, становив $35,18 \pm 4,90$ %. У чоловіків даний показник, у середньому, становив $36,88 \pm 4,74$ %, а у жінок – $32,17 \pm 3,63$ %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10%, а у жінок – від 26,40 до 38,30 %. Показник НТЗ у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок ($p < 0,01$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник НТЗ був достовірно нижчим, що підтверджує наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Вміст ТФ у сироватці крові в контрольній групі, у середньому, становив $3,23 \pm 0,10$ г/л. У чоловіків даний показник, у середньому, становив $3,20 \pm 0,09$ г/л, а у жінок – $3,28 \pm 0,09$ г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,23 до 3,38 г/л, а у жінок – від 2,24 до 3,42 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові у жінок контрольної групи був більший, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп зміни показника ТФ, порівняно із контролем, мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно меншим, а у пацієнтів III групи достовірно більшим ($p < 0,001$). Такий характер змін свідчить про порушення синтезу і обміну ТФ в умовах пухлинної інтоксикації.

Показник вмісту ФН у сироватці крові обстежених контрольної групи чоловіків, у середньому, становив $24,91 \pm 2,14$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – $19,19 \pm 1,41$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому, у контрольній групі вміст ФН становив $22,85 \pm 3,36$ мкг/л. Показник вмісту ФН у сироватці крові чоловіків даної групи був більший, ніж у жінок ($p < 0,001$).

Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп зміни показника ФН, порівняно із контролем, також мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно більшим, а у пацієнтів III групи достовірно меншим ($p < 0,001$). Такий характер змін обумовлений тим, що ФН є білком гострої фази і в умовах пухлинної інтоксикації його рівень закономірно зростає.

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник ФН (як основного критерію, що відображає стан депо заліза в організмі) у хворих на КРР із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2 Показник вмісту феритину у сироватці крові хворих на колоректальний рак із супутньою анемією зляккісного новоутворення залежно від ступеню виразності анемії ($M \pm m$), мкг/л

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці
Контрольна (n=35)	КРР із супутньою АЗН (n=351)	(p)
43,92±7,75	легкий перебіг анемії (n=145) 88,98±11,15	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05 p ₆ < 0,001
	анемія середнього ступеня важкості (n=104) 122,89±15,87	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ < 0,05 p ₆ < 0,01
	тяжкий перебіг анемії (n=41) 134,19±14,19	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₆ < 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=18) 143,28±7,11	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01

Примітки: p₁ – достовірність різниці порівняно із контрольною групою;

p2 – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p3 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p4 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p5 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p6 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл. 2 даних, у хворих на КРР із супутньою АЗН, показник вмісту ФН у сироватці крові збільшується пропорційно зростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрожує життю при АЗН у пацієнтів із КРР супроводжується найвиразнішим збільшенням вмісту ФН у сироватці крові, що очевидно, є відображенням особливостей його обміну при пухлинному процесі.

У клінічній практиці показник вмісту ФН широко використовують для оцінки депонування заліза. Загальновідомо, що зменшення рівня ФН в сироватці крові є ранньою ознакою латентного дефіцита заліза. У комплексі із змінами інших параметрів заліза він може свідчити за наявність ЗДА. Різке зростання ФН в сироватці крові може свідчити за гемохроматоз чи посттрансфузійний гемосидероз. Нормальний рівень ФН в сироватці при наявності сидеропенічного і анемічного синдромів може свідчити про порушення процесів утилізації заліза в еритроїдних клітинах-попередниках.

Результати визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти (2,3-ДФГ) в еритроцитах периферичної крові обстежених представлені у табл. 3.

Таблиця 3 Показник вмісту 2,3-ДФГ в еритроцитах периферичної крові хворих на колоректальний рак із супутньою анемією злоякісного новоутворення залежно від ступеню виразності анемії ($M \pm m$), (мкмоль/г Hb)

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=35)	КРР із супутньою АЗН (n=351)	
8,71±0,43	легкий перебіг анемії (n=145) 9,12±0,27	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05 p ₆ < 0,001
	анемія середнього ступеня важкості (n=104) 9,43±0,38	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ < 0,05 p ₆ < 0,01
	тяжкий перебіг анемії (n=41) 10,97±0,45	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₆ < 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=18) 13,97±0,12	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01

Примітки: p1 – достовірність різниці порівняно із контрольною групою; p2 – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p3 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p4 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p5 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p6 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл.3 даних, у хворих на КРР із АЗН спостерігали достовірне розбалансування енергетичного обміну, що проявлялося збільшенням вмісту в них 2,3-ДФГ. Виявлені зміни мають компенсаторно-присосовне значення до умов анемічної гіпоксії та сидеропенії, і, можливо, частково, до метаболічної пухлинної інтоксикації. Відомо, що основну кількість енергії еритроцит отримує саме із окисно-відновлювальних процесів циклу Ембдена-Мейергофа. Завдяки відновним реакціям при цьому утворюється коензим, що відновлює метгемоглобін до гемоглобіну і синтезується 2,3-ДФГ – важливий модулятор спорідненості гемоглобіну до кисню. У гексозомонофосфатному циклі метаболізується близько 10% глюкози, яка споживається еритроцитом. В умовах гіпоксії відбувається інтенсифікація гексозомонофосфатного циклу, що супроводжується накопиченням NADP·H. Цей коензим є необхідним для підтримання у відновленій формі глутатіона, який бере участь у реакціях спрямованих на захист еритроцита від перекисного ушкодження. Відомо, що анемія супроводжується інтенсифікацією перекисно-окислювальних процесів.

Висновки.

Однією із ланок патофізіологічних змін метаболізму у хворих на КРР, перебіг якого ускладнювався АЗН, є порушення енергетичного обміну в еритроцитах, що проявляється підвищенням вмісту в них 2,3-ДФГ.

Показник вмісту 2,3-ДФГ в еритроцитах хворих на КРР, що ускладнювався АЗН, відображає ступінь тканинної гіпоксії і може використовуватися як критерій як для оцінки її виразності, так і для оцінки ступеню метаболічної інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку із викладеним, перспективність подальших досліджень визначається не тільки медично-соціальною значимістю проблеми КРР, а, головним чином, недостатнім вивченням деяких патогенетичних і патофізіологічних механізмів виникнення і перебігу вторинних метаболічних розладів, що супроводжують КРР, що ускладнювався АЗН. Комплексне дослідження клініко-патофізіологічних механізмів формування АЗН при КРР представляє безсумнівний інтерес, оскільки його вивчення дозволить дати повну характеристику стану вторинних метаболічних порушень у даної категорії хворих і патогенетично обґрунтувати нові методи корекції означених змін.

3.4. Фізіологічна роль гепсидину, як центрального регулятора метаболізму заліза та його динаміка рівню в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення у пацієнтів з колоректальним раком.

В останні десятиріччя значно збагатилися знання щодо метаболізму заліза у ссавців. Дослідження у галузі генетики, біохімії і молекулярної біології дозволили встановити та охарактеризувати ряд молекул, що беруть участь у регулюванні гомеостазу заліза. Значний прогрес відбувся після відкриття у 2000 році невеликого пептиду – гепсидину, який, як було доведено, відіграє центральну роль у регуляції метаболізму заліза, а також забезпечує зв'язок між метаболізмом заліза, запаленням і вродженим імунітетом. Гепсидин безпосередньо взаємодіє із феропортином – єдиним відомим експортером заліза у ссавців, який експресується ентероцитами, макрофагами і гепатоцитами. Пряма взаємодія гепсидину з феропортином

забезпечує адаптаційні відповіді організму у ситуаціях, що змінюють нормальний гомеостаз заліза (гіпоксія, анемія, дефіцит заліза, перевантаження залізом, запалення).

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним зумовлюють виникнення дисфункції клітин, а в подальшому – і організму в цілому [4, 5, 18, 30–33, 36] []. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і контролює зазначений процес, останнім часом стають більш повними [1, 2, 5–7, 27–29] []. Виявлення ключових молекул, включаючи регулюючий залізо пептид гепсидин (ГН), розширення знань щодо їхньої взаємодії зумовили створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як свідчить аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції заліза, а ГН відводять провідну роль у регулюванні його обміну [1–7, 28–29, 36] []. Накопичений за останні роки матеріал щодо ролі ГН у забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення, що і спонукало нас до даної роботи.

Мета роботи: систематизувати і узагальнити дані досліджень щодо ролі гепсидину у забезпеченні обміну заліза та підтриманні гомеостазу останнього в організмі.

Залізо – есенціальній елемент, токсичний у разі надмірного накопиченні. Складні механізми його регулювання еволюціонували для підтримання гомеостазу в клітинах і тканинах різних організмів. Білки беруть участь у транспорті та зберіганні заліза, відіграють регулювальну роль у забезпеченні здоров'я і розвитку захворювань. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності усіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп

білків, що транспортують кисень, ферментів, що каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів. У той самий час надлишок вільного заліза спричинює локальне пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється фєропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT11), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язувальні елементи (IRE) та залізов'язувальний протеїн (IRP) [28] [].

У процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь низка білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [4, 18, 31, 32] []. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби у ньому організму. При зменшенні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується [10] []. На різних етапах даного процесу беруть участь DMT11, IRE і IRP. У плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – трансферин (Тф), а накопичуються запаси заліза у феритині (Ф). Від взаємодії DMT11, IRE і IRP залежить експресія рецептору трансферину (ТфР) у дуоденальних криптах і, відповідно, всмоктування заліза.

У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і феропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [10] [].

Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізовз'язувальний білок нейтрофільних гранулоцитів та епітеліальних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – основні регулятори виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [4, 10, 18, 31, 32] [].

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження та утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, що впливає на зазначені вище процеси. Як встановлено протягом останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин. Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з дисульфідними місточками, який синтезується у печінці. Гепсидин у людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника.

Уперше гепсидин був виділений із сечі і описаний у 2001 році С.Н. Park та співавторами [25] []. У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми крові. Пропептид гепсидину кодується мРНК, що генерується з 31го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19.

Н.Н. Hunter та співавтори (2002) встановили структуру молекули гепсидину [14] []. Цей пептид за формою нагадує «шпильку», у якій два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними містками у конфігурації, подібній до драбини. Незвичайною рисою молекули гепсидину є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами

неподалік від повороту «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Насамперед гепсидин має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів, гепсидин здатний розривати бактеріальну мембрану, що відбувається завдяки його структури – просторового розділення бокових ланцюгів: гідрофільних (позитивно заряджених) та гідрофобних (заряджених негативно). Разом із тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидини різних ссавців мають вражаюче подібні за ідентичністю амінокислотні послідовності. Постійність молекули гепсидину навела дослідників на думку, що даний пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було зазначено, що рівень гепсидину в сечі у разі системної інфекції підвищується у 100 і більше разів. Це нашттовхнуло на думку, що гепсидин є медіатором уродженого імунітету. Проте, як було з'ясовано впродовж останніх років, роль гепсидину в організмі є значно багатограннішою, ніж антибактеріальний захист. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза уперше довели С. Pigeon та співавтори (2001). Вони засвідчили, що надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами, що мРНК протопептиду гепсидину експресується не тільки під впливом багатої на залізо дієти, але також і під впливом ліпополісахаридів (ЛПС) [26] []. Сучасні генноінженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість довести, що гепсидин є негативним регулятором захвату заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутнім геном USF2, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігали стан, характерний для гемохроматозу. У подальших роботах Fleming R.F. і Sly W.S. (2001) було висловлено припущення, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних захворюваннях [11] []. Подальші дослідження,

проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гену USF2 показали, що суперекспресія гепсидину спричинює гострий дефіцит заліза. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок гострої анемії свідчила про те, що гепсидин також є негативним регулятором транспорту заліза на плацентарному рівні у плода. Миші з частковим блокуванням гену гепсидину виживали, хоча і страждали від дефіциту заліза, який не міг бути повністю поповненим парентеральним уведенням заліза. Тому автори прийшли до висновку, що гепсидин здійснює блокувальний ефект на транспорт заліза, включаючи клітини внутрішнього епітелію, макрофаги, плаценту та інші типи клітин.

Weinstein D.A. і співавтори (2002), Nicolas G. і співавтори (2002), Nemeth E. і співавтори (2004) та інші довели домінуючий вплив гепсидину у патогенезі дефіциту заліза при хронічних і запальних захворюваннях [3, 20–22, 35] []. Ці дослідження проводили як в експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на добровольцях з інфекційними захворюваннями і запаленням. Nemeth E. і співавтори дослідили рівні гепсидину і ряду цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому уведенням сироватки [15, 20] []. З'ясувалося, що через 3 год після уведення сироватки, відбувалося збільшення рівня прозапального цитокіну – інтерлейкіну 16 (ІЛ16), а вже через 6 год зазначали цикл експресії гепсидину і зниження рівня заліза у сироватці крові. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко поверталась до норми, при цьому одночасно різко підвищувались рівні інтерферону (ІФН), фактора некрозу пухлини (ФНП) та ІЛ11. Було доведено, що експресія мРНК гепсидину при бактеріальній інфекції може підвищуватись у декілька тисяч разів, а рівень гепсидину у сечі – у сотні разів. Під час зазначених експериментів одночасно з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового феритину та ІЛ16. Імовірно, бактерії і патогенспецифічні молекули, такі, як ЛПС,

діють на макрофаги, включаючи печінкові клітини Купфера, і викликають збільшену продукцію ІЛ16, який, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається при пухлинах: підвищуються рівні гепсидину, феритину та ІЛ16, розвивається анемія [15, 20] []. Це ще раз підтверджує думку про те, що збільшення продукції гепсидину при запаленні і здатність трансгенного або тумормодифікованого гепсидину пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів заліза пов'язані з ключовою роллю гепсидину у метаболізмі заліза.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. За означених умов спостерігали зменшення експресії гену гепсидину, що зумовлювало збільшення засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишечника [23, 34–35, 37] []. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактору індукованого гіпоксією (HIF11), який синтезується у нирках і контролює експресію гену еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізмі заліза. Вочевидь, безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF11 відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається збільшення рівня еритропоетину та еритропоетичної активності, що зумовлює швидку мобілізацію заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну [24] []. Пригнічення синтезу гепсидину має місце як при дефіциті заліза, наприклад, у трансгенних мишей ліній *sla* і *mk* з генетично зумовленим обмеженням всмоктування заліза у тонкому кишечнику, так і при гемолітичних анеміях, спричинених уведенням фенілгідрозину [8] []. Супресивний ефект гемолітичної анемії на синтез гепсидину спостерігали навіть при перевантаженні організму залізом, і тим самим підтверджували, що потреба еритропоезу у залізі є більш істотним стимулом, ніж надлишок заліза, який би повинен був викликати індукцію гепсидину [15] []. Дана ієрархія ефектів пояснює, чому при гемолітичних анеміях розвивається

гемосидероз. Оскільки у подібних випадках зменшення синтезу гепсидину призводить до перевантаження організму залізом, очевидно, що тільки хелаторна терапія може запобігти збільшенню надлишку заліза. Імовірно, що у майбутньому може бути встановлено, що цю роль візьмуть на себе антагоністи гепсидину, які зможуть регулювати всмоктування заліза. При спадковому гемохроматозі, спричиненому мутаціями у гені білка HFE, спостерігали помірне зниження продукції гепсидину. Проте виявлено декілька сімей з мутаціями безпосередньо у гені гепсидину, коли констатували різкий дефіцит самого гепсидину [19, 25] []. Для цього виду спадкового гемохроматозу властивий надзвичайно ранній прояв захворювання з у край тяжким перебігом і можливою загибеллю хворих віком до 30 років.

На підставі проведених робіт, Nemeth E. і співавтори (2004) запропонували схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм заліза [20] []. Вони припустили, що ІЛ11 стимулює синтез ЛФ, який зв'язує залізо з більшою афінністю, ніж трансферин.

Залізо, зв'язане з ЛФ, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді ферритину, ускладнюючи таким чином сполучення Fe з еритроїдними клітинами. Надалі підвищується рівень ІЛ16, який впливає на експресію гепсидину, що супроводжується зменшенням абсорбції заліза у кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес викликає дефіцит заліза, що зумовлює зменшення проліферації мікроорганізмів. Але з іншого боку, дефіцит заліза призводить до ураження системи імунного захисту, змінюючи і пошкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів. Надлишок заліза також негативно впливає на зазначені клітини. Враховуючи взаємодії між ІЛ16 та гепсидином можна представити наступну схему: концентрація ІЛ16, як основного прозапального агенту, різко може збільшуватися при запаленні, що

призводить до індукції гепсидину гепатоцитами, а останній блокує вихід заліза з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що супроводжується гіпоферремією і у подальшому – виникненням анемії.

Як було зазначено вище, абсорбція заліза як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступінчастим процесом, у якому бере участь цілий каскад білків. Для того щоб відповісти на запитання, яким чином гепсидин регулює транспорт заліза, було вивчено показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень гепсидину на експериментальній моделі залізодефіцитного стану і при запаленні, спричиненому уведенням повного ад'юванту Фрейнда [12] []. При дефіциті заліза відбувалось зменшення мРНК гепсидину і, відповідно, підвищувались значення дуоденального цитохрому В (DcytB), DMT11 і феропортину, а рівень гепестину не змінювався. При уведенні ад'юванту Фрейнда, мРНК гепсидину максимально збільшувалась через 8 год, а синтез DcytB і DMT11 зменшувався через 16 год. При цьому значення феропортину і гепестину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії між гепсидином і DMT11 залишається ще достатньо багато питань. Наприклад, показано, що час пригнічення мРНК гепсидину змінюється із збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин крипти у епітеліальні клітини. Проте немає чіткої ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, незважаючи на очевидність факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем заліза, сьогодні немає розуміння природи даного сигналу. Визначено, що мРНК гепсидину не містить регуляторних механізмів, що розпізнають залізо, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза [12] [].

Отже, гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних та

запальних захворюваннях і зв'язувальною ланкою між станом природного імунітету та метаболізму заліза. Якщо дане положення вірне, то у майбутньому можливе застосування гепсидину та його антагоністів як засоби терапії при гемохроматозі та при анемії запалення, резистентної до дії еритропоєтину.

Для визначення гепсидину сьогодні переважно застосовують два методи: вимірювання концентрації мРНК гепсидину або визначення рівня гепсидину у сечі (у перерахунку на креатинін) [9, 16] []. Обидва методи складні і достатньо дороговартісні. Враховуючи фундаментальне значення визначення гепсидину для проведення диференціальної діагностики анемії розроблено відносно простий і недорогий метод з використанням імунохімічного аналізу. Суть методу полягає у використанні антитіл проти С-термінального пептиду прогепсидину – 48-амінокислотного попередника гепсидину, який знаходиться у плазмі крові і має усі антигенні властивості гепсидину. Встановлено, що рівень гепсидину у практично здорових людей, як дорослих, так і дітей, коливається у межах 60–80 пг/мл, складаючи у середньому $60,0 \pm 8,5$ пг/мл. У хворих на залізодефіцитну анемію з верифікованим дефіцитом заліза виявлено істотне зниження показника концентрації гепсидину, що має пряму кореляцію з рівнем гемоглобіну. Аналогічні дані отримали й інші дослідники з огляду на роль гепсидину у метаболізмі заліза [19, 24] [].

У пацієнтів з анемією на тлі різних запальних захворювань рівень гепсидину, як і очікувалось, був підвищеним і коливався у межах 250–400 пг/мл. Підвищення значень гепсидину не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеній категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 раз) рівень ІЛ16. Ці дані співпадають з думкою про тісну взаємодію ІЛ16 та гепсидину, що зумовлює зменшення проліферації мікроорганізмів [3, 17, 20] []. В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний

дефіцит заліза, кінцевою жертвою якого стає процес синтезу гемоглобіну [3, 17] [].

ВИСНОВКИ

Ступінь розвитку біологічних і медичних наук наразі дозволяє стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, що забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають, і невдовзі ми ще глибше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Вочевидь, будуть встановлені нові субстанції, можливо, ключові, знання особливостей обміну яких дозволить краще справлятися з порушеннями обміну заліза у клінічній практиці.

3.5. Піровиноградна кислота в комплексі вторинних метаболічних порушень у пацієнтів із анемією злякисного новоутворення.

Актуальність. Піровиноградна кислота – (ПВК) – (синонім – α -кетопропіонова кислота, пропіонова кислота, піруват) – є простою кетокислотою, що посідає центральне місце у обміні речовин і перетворень вуглеводів, бере суттєву участь у метаболізмі кислот тощо. Піровиноградна кислота є вузловим метаболітом в низці біохімічних перетворень, що пов'язані з енергетичним обміном в мітохондріях. Основними метаболічними шляхами пірувату є аеробне окислення за участю піруватдегідрогенази до оксалоацетату, який є проміжною ланкою циклу Кребса або анаеробне перетворення в лактат. Підвищення вмісту пірувату в тканинах найчастіше свідчить про порушення рівноваги між системами забезпечення їх киснем і потребою в ньому. Концентрація пірувату в крові є інформативним лабораторним свідченням адекватності забезпечення кровопостачання та оксигенації тканин. Доведено, що концентрація піровиноградної кислоти у крові підвищується у разі декомпенсації гіпоксичних станів. Анемія злякисного новоутворення (АЗН, МКХ D.63.0) входить в ряд захворювань, що супроводжуються виникненням і розвитком

генералізованої гіпоксії тканин, причому ступінь виразності останньої корелює із падінням концентрації рівня гемоглобіну в крові. Дефіцит заліза, що виникає при анемії злоякісного новоутворення, негативно відбивається на системі ензимів, які забезпечують тканинне дихання. Роль пірвіноградної кислоти, не дивлячись на її важливе значення у метаболізмі і забезпеченні гомеостазу, залишається невисвітленою при анемії злоякісного новоутворення, насамперед, при колоректальному раку, що і спонукало нас провести відповідне дослідження.

Мета роботи – дослідити вміст пірвіноградної кислоти в крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення та встановити можливе діагностичне та прогностичне значення виявлених змін.

Нами обстежені 123 пацієнти (65 чоловіків та 58 жінок) із злоякісними новоутвореннями товстого кишечника, серед яких було 83 пацієнти (45 чоловіки та 38 жінки), перебіг основного захворювання у яких обтяжувався анемією злоякісного новоутворення. Вік обстежуваних від 20 до 69 років. Усі хворі обстежені після госпіталізації на стаціонарне лікування до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Ю.Г.Митерьовим, Л.М.Вороніною (1989). Легкий ступінь тяжкості перебігу анемії злоякісного новоутворення діагностували у 43 хворих, середній – у 28, тяжкий у 12 осіб. Усі пацієнти обстежувались до призначення будь-якого лікування одразу ж після госпіталізації до стаціонару. Дослідження в динаміці проводили через 3 тижні від початку призначення терапії (період явного приросту гемоглобіну). Пацієнти отримували відповідне хірургічне лікування основного захворювання, терапію анемії злоякісного новоутворення: гемотрансфузії, еритропоедин, внутрішньовенне введення препаратів заліза. Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб (19 чоловіки і 16 жінки) аналогічного віку. Вміст пірвіноградної кислоти визначали за методикою В.С.Асатіані (1969). При

взятті крові для дослідження лігатурній гіпоксії запобігали шляхом здійснення венепункції ліктьової вени товстою голкою без накладання джгута. Віст піровиноградної кислоти виражали в ммоль/л.

Отримані результати опрацьовані статистично.

Результати наведені в таблиці

Вміст піровиноградної кислоти у крові хворих на анемію злякисного новоутворення та здорових осіб (ммоль/л).

Групи обстежених		Вірогідність різниці (p)
Контрольна (n=35)	Пацієнти з анемією злякисного новоутворення (n=105)	
0,085±0.007	Легкий перебіг 0,108±0,009 0,089±0,008	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
	Середнього ступеня 0,123±0,011 0,094±0,007	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
	Тяжкий перебіг 0,138±0,012 0,095±0,010	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

Примітка: p₁ – вірогідність різниці порівняно зі здоровими, p₂ – вірогідність різниці в процесі лікування.

Як видно із таблиці, вміст піровиноградної кислоти в крові пацієнтів з анемією злякисного новоутворення до призначення лікування вірогідно відрізнявся від її рівня у здорових (p<0,001). Вміст піровиноградної кислоти у крові пацієнтів з анемією злякисного новоутворення збільшувався відповідно до зростання тяжкості її перебігу. Комплексне лікування призводило до зменшення вмісту піровиноградної кислоти у крові на 3-ій тиждень від початку призначення терапії (p<0,001), але не нормалізації

($p > 0,05$). Ми не встановили залежності вмісту піровиноградної кислоти у крові від статі, також не спостерігали зв'язку редукції піруватемії у крові від виду внутрішньовенного препарату заліза, що застосовували при лікуванні.

Результати наших досліджень показують, що для анемії злоякісного новоутворення є властивим підвищення вмісту піровиноградної кислоти у крові. Виявлені зміни можуть пояснюватись накопиченням пірувату в крові через активацію анаеробних процесів гліколізу та гліконеогенезу в умовах онкогенезу та анемічної гіпоксії. Нормальний перебіг означених процесів у клітинах забезпечує підтримку їх гомеостазу та постачає необхідні кількості енергії. Джерелом енергії для забезпечення функціонування клітин є аденозинтрифосфат (АТФ), що утворюється, в основному, з глюкози. Повне окислення 1 моль глюкози забезпечує утворення 26 моль АТФ. Аеробний шлях перетворення глюкози за нормальних фізіологічних умов перебігає у два етапи. Перший етап є ланцюгом послідовних окисно-відновних реакцій, які відбуваються в цитозолі клітин. Внаслідок їх глюкоза перетворюється у піруват, при цьому із 1 моль глюкози утворюється 2 моль АТФ. Другий етап відбувається у мітохондріях і включає цикл Кребса та ланцюг транспорту електронів.

У мітохондріях за фізіологічної рівноваги піровиноградна кислота повністю метаболізується до вуглекислоти та води. Паралельно цьому відбувається окислювальне фосфорилування, яке супроводжується синтезом ще 34 моль АТФ. Для забезпечення функціонування внутрішньо мітохондріальної частини метаболізму піровиноградної кислоти необхідний кисень, а тому в анаеробних умовах піруват накопичується в тканинах і дифундує у біологічні рідини. Тобто, в умовах гіпоксії відбувається тільки частковий метаболізм глюкози, який називають гліколізом. Утвореної енергії недостатньо для забезпечення потреб клітини. Нестача АТФ суттєво порушує нормальне функціонування клітин і

підтримання діяльності систем забезпечення гомеостазу. Нестача кисню на клітинному рівні інгібує функціонування циклу Кребса і ланцюга транспортування електронів. За аноксії піруват накопичується у клітинах, його надлишок перетворюється у лактат. Гліколіз супроводжується продукцією іонів водню, що спричинює ацидоз. Ацидоз порушує нормальний перебіг біохімічних реакцій. Тривале існування анаеробного метаболізму в умовах гіпоксії тканин порушує нормальне функціонування клітин і призводить до дисфункції органів та їх систем. Слід відзначити, що означені раніше метаболічні порушення у пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення, відбуваються в умовах дефіциту заліза, що виникає за рахунок посилення синтезу гепсидину в печінці. Вторинний дефіцит заліза є самостійним чинником, спричинює розбалансування функціонування системи окисно-відновних реакцій і тканинного дихання. Залізо відіграє суттєву роль в енергетичному метаболізмі. Відомо, що близько половини ферментів і кофакторів циклу Кребса потребують присутності цього металу для проявлення своєї активності або містять його як структурний компонент. Не дивлячись на можливість діагностики тканинної гіпоксії і моніторингу оксигенації тканин, що без сумніву є актуальним в сучасній клініці, на сьогодні існують лише декілька методів, які є прийнятними для практики. Збільшення концентрації пірувату у крові пояснюють, в основному, тканинною гіпоксією, а існуючі інші причини піруватемії рідко зустрічаються і легко розпізнаються клінічно. Виявлене нами зменшення вмісту піровиноградної кислоти у крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення на третьому тижні від початку патогенетично обґрунтованої терапії є непрямим свідченням покращення оксигенації тканин внаслідок підвищення концентрації гемоглобіну. Підвищення вмісту пірувату у крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення слід розглядати як одну із лабораторних ознак формування синдрому метаболічної інтоксикації при цьому захворюванні.

Отже, визначення пірувату в крові є одним із зручних і простих, поряд з іншими, лабораторним методом оцінки оксигенації тканин в клінічній практиці. Як результат наших пошуків і практичний висновок з даної роботи впливає те, що вміст пірвіноградної кислоти у крові може служити критерієм, поряд із іншими показниками, як для оцінки ступеня тяжкості перебігу анемії злжкисного новоутворення, так і повноти компенсації метаболічних процесів у процесі лікування. Пірватемія у пацієнтів з анемією злжкисного новоутворення є однією з лабораторних ознак синдрому метаболічної інтоксикації.

РОЗДІЛ 4.

4.1. Сучасні перспективи застосування парентеральних препаратів заліза в клінічній практиці.

Корекція анемічного синдрому є актуальною проблемою для сучасної клінічної практики, оскільки спільним моментом в патогенезі багатьох захворювань є анемія, що має різні механізми розвитку.

В структурі всіх анемій лєвова доля належить залізодефіцитній анемії (ЗДА) – 80–90 %. Це пояснюється великою кількістю причин, які можуть її викликати. Наявність залізодефіцитної анемії при низці захворювань значно погіршує їх перебіг, прогноз, відображається на результатах терапії. Залишається актуальною проблема корекції порушень метаболізму заліза в клініці внутрішніх хвороб, онкології, неонатології та педіатріх, акушерсько-гінекологічній практиці. Нажаль, і в наш час зустрічаються непоодинокі випадки необґрунтованого призначення при залізодефіцитній анемії пероральних форм препаратів заліза в неадекватних дозах і з порушенням строків лікування, використання трансфузій еритроцитів. Сольові препарати заліза при невірному пероральному використанні не

завжди добре переносяться пацієнтами, оскільки здатні потенціювати оксидативні процеси в організмі пацієнта. Трансфузії компонентів крові є потенційно небезпечними для реципієнтів у зв'язку з вираженою алоїмунізацією та можливістю трансмісії інфекційних агентів, саме чому їх призначення є обґрунтованим і виправданим лише в критичних ситуаціях, що загрожують життю пацієнта. В Україні продовжується процес реформування системи охорони здоров'я, ключовим пріоритетом якого є контроль за якістю надання медичної допомоги населенню та раціональне використання бюджетних коштів, суттєві зміни відбуваються в системі взаємовідносин «лікар-пацієнт». Нажаль, до цього часу не розроблені чіткі критерії визначення показів до оральних та парентеральних препаратів заліза, остаточно не погоджені принципи їх використання. До нашого часу накопичено достатньо фактів про побічні ефекти сольових препаратів заліза, нерідко, що загрожують життю пацієнтів. Досліджуються дані про несприятливі поєднання сольових препаратів заліза та аскорбінової кислоти. Як свідчить клінічна практика, широке коло лікарів недостатньо інформовані про показання для успішного використання парентеральних препаратів заліза, в доступній медичній літературі ми знайшли поодинокі розрізнені дані про цю проблему.

Останнє десятиріччя для світового медичного суспільства стало знаменним не лише розробкою та впровадженням в клінічну практику нових препаратів заліза, а й розробкою патогенетично обґрунтованих стандартів в лікуванні залізодефіцитної анемії, визначенням чітких критеріїв до призначення тих чи інших препаратів, регламентуванням протипоказів, визначенням кола побічних явищ, розширенням спектру захворювань і станів, за яких показано призначення парентеральних препаратів заліза. Завдяки розробці нових ефективних та нетоксичних препаратів в останні роки значно зріс інтерес до лікувальних форм заліза для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Наприклад, нове

покоління препаратів заліза на основі гідроксид-полімальтозних комплексів неіонного тривалентного заліза показали високу терапевтичну ефективність, низький рівень токсичності (на відміну від іонних форм), мінімальну кількість побічних реакцій. Розширився спектр показів до використання парентеральних препаратів заліза як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з препаратами рекомбінантного людського еритропоєтину. Використання ін'єкційних препаратів заліза в комбінації з препаратами еритропоєтину вже сьогодні є реальною альтернативою призначенню гемотрансфузій еритроцитарної маси.

Фармакоеконімічні розрахунки, що проведені J. Berniereetal (1998), свідчать про те, що ін'єкційні препарати заліза, за умови їх вірного призначення, мають високу клінічну ефективність, сприяють швидшому одужанню пацієнтів, скорочують строки лікування та перебування пацієнтів у стаціонарах, значно знижують вартість лікування.

Класифікація парентеральних препаратів заліза.

Враховуючи кінетичні (лабільні, стабільні) або термодинамічні форми (слабкі, сильні), умовно препарати заліза для парентерального використання поділяють на 4 типи. Вони відрізняються по стабільності комплексів, молекулярній масі, токсичності, гістотоксичності, фармакокінетиці та наявності побічних (небажаних) явищ.

До комплексів 1-го типу відносять препарати декстрану та декстрину заліза. Для обох комплексів характерна стабільність, їх молекулярна маса більше 100 кД. Для внутрішньовенного введення відомі препарати декстрану заліза з молекулярною масою як до 200 кД, так і більше 200 кД. Вказаним препаратам властива висока структурна гомогенність комплексів, вивільнення заліза з них відбувається повільно, період напіврозпаду декстрина заліза складає 3–4 дні. Висока стабільність комплексу та повільне вивільнення заліза дозволяють віднести комплекси декстрину заліза до клінічно безпечних, розвиток побічних явищ спостерігається рідко, проте у

зв'язку з їх великої молекулярної маси можуть виникати алергічні реакції. Реактогеність комплексів декстрину заліза залежить від способу введення – при внутрішньовенному введенні реакції спостерігаються частіше. Дослідження довели, що зі збільшенням молекулярної маси реактогеність комплексів декстрану заліза збільшується і не змінюється у декстринів.

До комплексів 2-го типу відносять препарати заліза середнього рівня стабільності, такі як залізо(III)-гідроксисахарозний комплекс з молекулярною масою від 30 до 100 кД, з періодом напіврозпаду до 6 годин. За умови повільного введення звичайної терапевтичної дози препаратів даної групи за допомоги інфузій транспортний фонд заліза не перевантажується, вільні іони заліза не потрапляють в кровообіг. Стабільність комплексів та повільне вивільнення заліза, відсутність біологічних полімерів в структурі молекули дозволяють припустити відносну безпечність даної групи препаратів. Анафілактичні реакції при використанні зустрічались вкрай рідко.

До комплексів 3-го типу відносять лабільні та слабкі комплекси заліза з молекулярною масою менше 50 кД, такі як залізо(III)-глюконат, залізо(III)-цитрат та залізо(III)-сорбітол. При застосуванні препаратів даної групи перевантажується транспортний фонд заліза та можливі серйозні ускладнення у вигляді ушкодження печінки (навіть до поширеного некрозу), підшлункової залози, гонад. Цитрат заліза з сорбітом швидко вивільняються нирками, що забезпечує низьку елімінацію заліза.

Комплекси 4-го типу поєднують в собі деякі властивості комплексів вищевказаних типів препаратів заліза. Наявність компонентів, що забезпечують повільне вивільнення заліза, призводить до того, що деяка кількість заліза зв'язується з альбуміном та метаболізується. В цілому комплекси 3-го та 4-го типів у зв'язку зі своєрідністю механізмів вивільнення та розподілу заліза становлять небезпеку при клінічному

використанні. Навіть при використанні малих доз можливі токсичні реакції, що обмежує парентеральне, особливо внутрішньовенне їх застосування.

Показання до застосування.

Як показав аналіз іноземної літератури, зараз в перелік захворювань та станів, за яких показано застосування парентеральних препаратів заліза, входять:

1. Анемії внаслідок порушень кровотворення.

1.1 Залізодефіцитна анемія

1.1.1. Індивідуальна непереносимість оральних форм заліза.

1.1.2. Неефективність оральних препаратів заліза.

1.1.3. Стан після резекції тонкого кишківника.

1.1.4. Виразкова хвороба в стадії загострення.

1.1.5. Післяопераційний період з приводу виразкового коліту.

1.1.6. Післяопераційний період з приводу захворювань травного тракту.

1.1.7. Неспецифічний виразковий коліт.

1.1.8. Хронічний гастроентероколіт.

1.1.9. Синдром мальабсорбції.

1.1.10. Стан після цитостатичної чи променевої терапії у пацієнтів з новоутвореннями травного тракту, що супроводжувались хронічною крововтратою.

1.1.11. Цитостатична терапія у онкогематологічних пацієнтів.

1.1.12. Психогенна анорексія.

1.1.13. Відмова від оральних препаратів в психіатричній практиці.

1.2. Диморфна і полідефіцитна анемії.

1.2.1. Стан після резекція тонкого кишківника.

1.2.2. Виразкова хвороба в стані загострення.

1.2.3. Хронічний гастроентероколіт.

1.2.4. Стан після цитостатичної та променевої терапії.

- 1.2.5. Злоякісні новоутворення травного тракту.
- 1.3. Анемія при хронічній нирковій недостатності у діалітичних пацієнтів.
- 1.4. Анемія злоякісних новоутворень.
 - 1.4.1. Травного тракту.
 - 1.4.2. Великі резекції травного тракту при пухлинах.
 - 1.4.3. Цитостатина і променева терапія.
- 2. Стан після масивної крововтрати.
 - 2.1. післяпологова анемія у ослаблених породіль.
 - 2.2. післяопераційна анемія.
 - 2.3. анемія після масивних кровотеч з травного тракту.
 - 2.4. анемія у аутодонорів та регулярних донорів.
- 3. Анемії зі складними патогенетичними механізмами.
 - 3.1. анемії при застійній серцевій недостатності.
 - 3.2. анемія при серцево-печінково-нирковій недостатності.
 - 3.3. анемія у осіб похилого та старечого віку.
- 4. Анемія внаслідок підвищеного споживання (потреби) заліза.
 - 4.1. анемія у вагітних та породіль з захворюваннями травного тракту.

Варто зайвий раз відзначити, що препарати заліза для внутрішньом'язового застосування не можуть бути використані для внутрішньовенного введення. Досить неприємним ускладненням парентерального внутрішньовенного введення препаратів заліза є флебіти, потемніння шкіри у місці ін'єкцій, алергічні реакції (анафілактичний шок, лихоманка, артралгії, кропивниця і ін.), стенокардія, гіпотонія. Передозування внутрішньовенних препаратів заліза може викликати гемосидероз внутрішніх органів. Тому очевидно, що у випадку наявності показань іноді варто призначити внутрішньом'язові ін'єкції препаратів заліза.

Механізм дії внутрішньом'язових препаратів було вивчено вперш за все в експерименті на різних лабораторних тваринах. У людей детально досліджена кінетика на прикладі сорбітола заліза. Відзначена його швидка абсорбція після введення. Після внутрішньом'язового введення більше

10 % від введеної кількості заліза екскретується нирками протягом 2 тижнів. Вищевказані дані дозволили зробити висновок, що сорбітол заліза є препаратом, що дозволяє швидко насичувати тканини залізом.

При внутрішньовенному введенні сахарозного, полімальтозного чи декстринового комплексів заліза останнє майже повністю елімінується клітинами ретикулоендотеліальної системи та швидко стають доступними для еритропоезу. На гістологічному рівні доведено, що основне депо заліза перебуває саме в клітинах ретикулоендотеліальної системи, а не в печінці, як раніше вважали деякі дослідники.

Застосування парентральних препаратів заліза має проводитись у випадку чітко доведеного дефіциту заліза в організмі пацієнта. Критеріями верифікації діагнозу залізодефіцитної анемії та встановлення наявності латентного дефіциту є загальновідомими. Перед введенням парентерального препарату заліза є обов'язковим обґрунтуванням його призначення та розрахунок курсової дози для конкретного пацієнта з занесенням даних в медичну документацію. Розроблено ряд формул для визначення ступеню дефіциту заліза в організмі пацієнта і розрахунку курсової дози парентеральних препаратів заліза. Спільним в цих розрахунках є врахування маси тіла пацієнта та різниця між показниками концентрації гемоглобіну, що необхідно досягти, та того показника концентрації гемоглобіну, що є до початку лікування (дефіцит гемоглобіну на момент обстеження). Формули 1-го покоління, що розроблені в 80–90 рр. минулого сторіччя та відомі широкому колу лікарів, не враховують втрат заліза з депо. В наш час розроблені принципово нові формули 2-го покоління, використання яких демонструє, що недоврахування показника

рівня феритину в організмі пацієнта знижує рівень дефіциту заліза в організмі на 35–40% і, відповідно, зменшує курсову дозу парентерального препарату. Однією з точних сучасних формул розрахунку загального дефіциту заліза в організмі для парентерального введення є:

Загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) (нормальний віковий та статевий рівні гемоглобіну – показник концентрації гемоглобіну у пацієнта) (г/л) × 0,24 + дефіцит заліза в депо по рівню феритину (мг)

де 0,24 – коефіцієнт, що визначається як $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (вміст заліза в гемоглобіні – 0,34 %; об'єм крові – 7% маси тіла; 1000 – коефіцієнт перерахунку г в мг).

Примітка: при масі тіла до 35 кг необхідною концентрацією гемоглобіну вважають 130 г/л, депо заліза має складати 15 мкг/кг, а при вазі більше 35 кг необхідною концентрацією гемоглобіну вважають 150 г/л, депо заліза – 500 мг.

Приклад розрахунку: маса тіла – 70 кг, концентрація гемоглобіну на момент розрахунку – 80 г/л; залізо в складі гемоглобіну – $70 \times 0,24$ (150–80) = 1200 мг; депоноване залізо 500 мг; загальний дефіцит заліза = 1700 мг. Загальна кількість ампул на курс внутрішньом'язового введення залізовмісних препаратів на основі гідроксид-полімальтозних комплексів неіонного тривалентного заліза складає: 1700 мг (загальний дефіцит заліза) / 100 мг (вміст заліза в одній ампулі) = 17 ампул.

Наразі розроблені та практично використовуються наступні види парентерального введення препаратів заліза: внутрішньом'язова ін'єкція;

внутрішньовенна ін'єкція; внутрішньовенна інфузія; одноразова внутрішньовенна інфузія загальної дози заліза.

Упереджене відношення до внутрішньовенних препаратів заліза як таким, що викликають важкі ускладнення, обумовлені в основному результатами клінічного застосування декстрану та глюконата заліза. Декстран заліза викликає важкі анафілактичні реакції, а глюконат заліза має високу токсичність і може викликати некроз печінки. Анафілактичні реакції на препарати заліза для парентерального введення відзначали у випадку попередньої сенсibiliзації. Зафіксовані випадки продукції антитіл до декстрану і невідомі випадки їх синтезу на глюконат та полімальтозний комплекс заліза. Причиною анафілактичних реакцій може бути пряма взаємодія комплексу заліза з рецепторами опасистих клітин (мастоцитів). Компонентами гранул цитоплазми опасистих клітин, окрім гепарину, гістаміну, серотоніну є протеаза-триптаза та хімаза, інші фізіологічно активні сполуки, які за умови порушень гомеостазу потенціюють дію гістаміну. Гіпергістамінемія є основним пусковим патофізіологічним моментом у виникненні та розвитку анафілактичних реакцій. Вірогідність виникнення анафілактичних реакцій при використанні препаратів заліза на основі сахаристих комплексів є низькою, і складає 0,0046 %. Найбезпечнішими у використанні є парентеральні препарати останнього покоління, що створені на основі сахарату заліза.

Призначення парентеральних препаратів заліза підвищує комплаєнтність, і в результаті – ефективність терапії. Широко призначають внутрішньовенні препарати заліза пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю і пацієнтам, що знаходяться на гемодіалізі.

Основними причинами розвитку анемії у вказаних пацієнтів є : підвищені крововтрати (гемодіаліз, забір крові для досліджень, носові кровотечі, кровотечі з травного тракту, ясен інше); токсичний вплив факторів ендогенної інтоксикації, насамперед середньомолекулярних

пептидів; зниження продукції еритропоетину нирками; порушення поступлення та засвоювання заліза (анорексія, еметичний синдром, діарея, взаємодія між препаратами інше). Анемія у пацієнтів гемодіалітичних центрів реєструється у 10% в переддіалітичному періоді, до 48% – після діалізу. Зараз накопичено великий досвід комбінованого використання парентеральних препаратів заліза та еритропоетину у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі. Важливим при цьому є усунення так званого функціонального дефіциту заліза у пацієнтів.

Парентеральні препарати заліза широко використовують для лікування вторинного дефіциту заліза і усунення його функціонального дефіциту при злоякісних новоутвореннях. Механізми розвитку анемії у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями дуже складні та включають в себе гуморальне пригнічення нормального гемопоезу факторами пухлинного росту, неефективний гемопоез, геморагічний синдром, гемолітичний компонент, метастазування в кровотворні органи, цитостатичне та променеве пригнічення еритропоезу у пролікованих пацієнтів, гемодилуцію, спленомегалію інше. Показами до призначення парентеральних препаратів заліза у онкологічних пацієнтів, особливо з ураженням травного тракту, є зниження рівня феритину сироватки крові та сироваткового заліза нижче допустимого мінімуму, а також підвищення рівня гепсидину – білка, що регулює всмоктування заліза в травній системі.

Донедавна після хірургічних втручань, що супроводжувались втратою більше 10% об'єму циркулюючої крові, призначались трансфузії, які небезпечні для пацієнта у зв'язку з вище зазначеними обставинами. В наш час проведено достатню кількість клінічних досліджень, що дозволяють стверджувати – альтернативою трансфузій при крововтраті 10–25% об'єму циркулюючої крові є призначення парентеральних препаратів заліза в комбінації з препаратами еритропоетину. Останнім часом

препарати заліза для парентерального введення впроваджуються в практику післяпологової анемії, і їх використання в акушерсько-гінекологічній практиці є виправданим.

Кровотечі з травного тракту у пацієнтів з виразковою хворобою, неспецифічним виразковим колітом можуть призводити до гострої чи хронічної постгеморагічної анемії. Остання в більшості випадків є залізодефіцитною. Призначення оральних форм в такій ситуації протипоказане у зв'язку з подразнюючою дією на слизову та властивістю викликати загострення основного процесу. Окрім того, призначення препаратів заліза на фоні прийому антацидних та обволікаючих препаратів є некоректним. Лікування анемії у вказаних випадках успішно проводять призначенням парентеральних препаратів заліза, а загальну препаратів на курс лікування визначають по вказаній раніше формулі. При вказаній патології використання парентеральних препаратів заліза перспективне.

У зв'язку з розширенням знань про гемотрансмісивні інфекції та алоїмунізації при гемотрансфузіях, при планових оперативних втручаннях все більше впроваджується аутодонорство. Розроблені протоколи аутодонорства, в яких рекомендується використання парентеральних препаратів заліза та еритропоетину. В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було показано, що використання такого протоколу не збільшує можливостей заготовки аутокрові, але сприяє швидшій нормалізації показника концентрації гемоглобіну перед хірургічним втручанням. Призначення парентеральних препаратів заліза є перспективним в організації аутодонорства. Останнім часом накопичено досвід лікування анемії призначенням парентеральних препаратів заліза та еритропоетину при застійній серцевій недостатності та синдромі серцево-ниркової анемії.

ВИСНОВОК.

Наразі накопичено великий світовий досвід застосування паренетальних препаратів заліза. Безпечність лікування вищевказаними препаратами значно підвищилась завдяки створенню нового покоління паренетральних медичних препаратів заліза в неіонних формах. Значно розширено спектр показів до використання парентеральних препаратів заліза як у вигляді монотерапії, так і при комбінованому лікуванні. Вірогідно, що покази до призначення парентеральних препаратів будуть збільшуватись.

4.2. Сучасні можливості медикаментозної корекції при лікуванні метаболічного дисбалансу (інтоксикаційного синдрому) у пацієнтів із анемією зляккісного новоутворення.

Загальновідомо, що анемія, яка виникає на фоні онкологічного захворювання, викликає синдром взаємного обтяжування у організмі пацієнта. У значній кількості випадків анемію спостерігають при онкологічних захворюваннях колоректальної частини кишечника. Така анемія має свої специфічні патогенетичні механізми розвитку. Насамперед, внаслідок прихованих чи явних кровотеч у організмі пацієнта формується дефіцит заліза. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, що необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізовв'язуючі елементи (IRE) та залізовв'язуючий протеїн (IRP) [1] []. В процесі регуляції гомеостазу заліза

бере участь ряд білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [2] []. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреб у ньому організму. При падінні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується [3] []. На різних етапах даного процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептору трансферину (ТфР) у дуоденальних криптах і, відповідно, всмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і феропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину – відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [3] [].

У плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – трансферин (Тф), а накопичуються запаси заліза у феритині (Ф). Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізовзв'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – є основними регуляторами виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [3] [].

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження і утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, що впливає на зазначені процеси. Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин. Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з 4 дисульфідними місточками, який синтезується в печінці. Гепсидин у

людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше гепсидин був виділений із сечі і описаний у 2001 році С. Н. Park і співавт. [4] []. У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми. Пропептид гепсидину кодується мРНК, що генерується з 3-го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19. Н. N. Hunter і співавт. (2002) встановили структуру молекули гепсидину [5] [].

Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза було уперше показано С. Pigeon і співавт. (2001), які довели, що надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами. Означені дослідники показали, що мРНК протопептиду гепсидину експресується не тільки під впливом багатой на залізо дієти, але також і під впливом ліпополісахаридів (ЛПС) [6] [].

Сучасні генноінженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захвату заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутнім геном USF2, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігали стан, що є характерним для гемохроматозу. У подальших роботах Fleming R. F. і Sly W. S. (2001) було висловлено припущення, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних захворюваннях [7]. Тому сучасні рекомендації лікування АЗН наголошують на довінному введенні препаратів заліза, оскільки його засвоєння із пероральних медикаментозних засобів є проблематичним, а іноді – і не можливим.

Анемія супроводжується розвитком гемічної гіпоксії, яка в свою чергу обумовлює широкий спектр метаболічних порушень, що властиві для типового патофізіологічного процесу – гіпоксії, зокрема надмірного вивільнення гістаміну, серотоніну, гепарину (обмін яких тісно пов'язаний).

Анемія є одним із частих ускладнень при онкологічних і онкогематологічних захворюваннях. Вона виникає як внаслідок виникнення, розвитку і прогресування пухлинного процесу, так і цитостатичної і/або променевої терапії, що застосовується для лікування онкологічних захворювань, наявності явищ гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, каскаду порушень регулювання обміну заліза в організмі пацієнта, ключовою ланкою якого наразі вважають зміни синтезу гепсидину. Такий вид анемії отримав назву анемії злоякісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0. Вважають, що суттєвою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок (КМ) цитостатичних препаратів.

Багаторічні дослідження причин виникнення пухлин дозволили зробити висновок, що пухлинна прогресія є результатом втрати контролю над клітинною реплікацією внаслідок мутації, після чого клітині властивий потенціал нестримної проліферації [1].

До тепер ведеться дискусія стосовно того, чи являються метаболічні зрушення первинним фактором, що запускає канцерогенез, чи розпочаті внаслідок інших причин пухлинна трансформація клітин запускає патологічні варіанти клітинного обміну. Але факт суворої залежності пухлинних клітин від постачання АТФ внаслідок інтенсивного гліколізу залишається таким, що не підлягає сумніву. Пухлинні клітини є метаболічно гетерогенними, тобто здатні змінювати обмін для адаптації до існування в умовах конкуренції за енергетичні речовини з клітинами нормального мікрооточення. Відомо, що різні типи пухлинних клітин можуть функціонувати за різними біоенергетичними механізмами, наприклад,

гліколізом і фосфорилуванням [2-4]. Окрім глюкози, пухлинні клітини здатні метаболізувати альтернативні джерела енергії – жирні кислоти і амінокислоти. Механізми регулювання означених процесів наразі ще не достатньо вивчені.

Мета роботи :

1) продемонструвати сучасні можливості медикаментозної терапії при анемії злякисного новоутворення (АЗН) у хворих на колоректальний рак (КРР) з урахуванням вторинних метаболічних порушень фізіологічно активних речовин з метою визначення перспективних напрямків лікування.

2) оптимізувати лікувальну тактику та підвищити ефективність лікування анемії злякисного новоутворення при колоректальному раку із застосуванням патогенетично обґрунтованої корекції порушень, виявлених на підставі комплексного дослідження біохімічних показників у плазмі крові пацієнтів із наступною їх корекцією.

Матеріали та методи.

На базі Київського обласного онкологічного диспансеру було проведено дане клінічне дослідження. Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (228 чоловіків і 217 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із ЗДА, вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнтів (206 чоловіків (52,55%) та 186 жінок (47,45%)) із колоректальним раком (КРР), перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження. Серед пацієнтів, що склали другу (II) групу спостереження було 222 осіб (119 чоловіків та 103 жінки) із злякисними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злякисними новоутвореннями ректосигмоїдного відділу (шифр МКХ-10 C.19), 138 осіб (82 чоловіків та 56 жінок) із злякисними новоутвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10

С.20), та 3 пацієнти (2 чоловіки та 1 жінка) із злоякісними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 С.21). Вік обстежених від 22 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив $(63,3 \pm 1,2)$ років. У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку III-IV стадії за С.Е. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Серед пацієнтів із ЗДА легкий ступінь тяжкості перебігу діагностували у 19 осіб, середній - у 15, тяжкий - у 11, такий, що загрожує життю – у 8. Легкий ступінь тяжкості перебігу анемії злоякісного новоутворення при колоректальному раку діагностували у 172 хворих (92 чоловіків і 80 жінок), середній - у 114 хворих (66 чоловіків і 48 жінок), тяжкий - у 78 осіб (32 чоловіків і 48 жінок) та такий, що загрожує життю - у 28 хворих (16 чоловіків і 12 жінок). Контрольну групу склали 50 первинних донорів крові, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання.

Визначення вмісту вільної фракції гепарину (ВГН) у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою [5]. Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флюориметричного аналізу на аналізаторі “БИАН-130”-“БИАН-100” за методикою Б. В. Михайличенка, С. В. Видиборця (1999), а вільного гепарину – за іншою методикою тих же авторів.

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $203,40 \pm 13,94 \times 10^9$. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $204,38 \pm 15,23 \times 10^9$ а у жінок – $201,67 \pm 11,51 \times 10^9$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до 230×10^9 , а у жінок – від 190 до 220×10^9 . Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу.

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив $0,88 \pm 0,05$ %, у чоловіків – $0,87 \pm 0,05$, а у жінок – $0,88 \pm 0,04$ %. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і III групах обстежених ($p < 0,001$), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із анемією злякисних новоутворень дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив $(30,63 \pm 0,25)$ пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в середньому, складав $(29,40 \pm 0,42)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – $(31,13 \pm 0,24)$ пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна припустити, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник MCV у контрольній групі, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ фл, при коливанні показника від 84 до 97 фл. У жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ фл при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 фл, а у чоловіків, відповідно – $(92,29 \pm 1,01)$ фл, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 фл. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп ($p < 0,001$).

Показник MCHC у контрольній групі, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23)$ %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У жінок показник MCHC, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, – $(34,41 \pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника MCHC у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$). Ми встановили зниження показника MCHC у пацієнтів II і III груп, що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну ($p < 0,001$).

Визначення вільної фракції гепарину (ВГН) у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою. Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флюорометричного аналізу на аналізаторі «БИАН-130»-«БИАН-100» за методикою Б.В. Михайличенка, С.В. Видиборця (1999).

Пацієнти із легким і середньо тяжким перебігом анемії (n=286) отримували базисну терапію препаратами заліза внутрішньовенно під контролем показників периферичної крові; пацієнти з тяжким перебігом АЗН (n=78) отримували окрім внутрішньовенного введення препаратів заліза препарат еритропоєтину і пацієнти з анемією, що загрожувала життю (n=28), окрім препаратів заліза і еритропоєтину отримували трансфузії еритроцитів. Всі пацієнти із АЗН при КРР залежно від терапії, до якої окрім базисної терапії додатково отримували препарат аргініну глутамат, що є добре відомий і зарекомендував себе як гепатопротектор, що є позитивним у даній клінічній ситуації, і завдяки своєму складу, спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики із вирахуванням t-критерія вірогідності Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати і обговорення.

Дані щодо показників вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові первинних донорів крові (контрольна група) наведено в таб.1.

Таблиця 1.

Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові здорових осіб ($M \pm m$)

Вивчений Показник, одиниця виміру	Всього (n=50)	Чоловіки (n=29)	Жінки (n=21)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	21,28±0,51	21,41±0,75	20,96±1,15	p>0,1
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,45±0,14	1,45±0,16	1,46±0,30	p>0,1
Вміст ВС, (нмоль/г)	0,59±0,05	0,59±0,09	0,57±0,07	p>0,1

Коефіцієнт ВГ :ВС	2,78±0,25	2,79±0,30	2,76±0,49	p>0,1
-------------------	-----------	-----------	-----------	-------

Примітка: p – достовірність різниці між показниками залежно від статі.

Отримані дані біохімічних параметрів крові щодо вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові первинних донорів можна використовувати як контрольні, при проведенні порівняльного аналізу.

Біохімічні показники вмісту вільних фракцій гепарину, гістаміну, серотоніну у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на колоректальний рак із анемією злякисних новоутворень наводимо в табл. 2.

Таблиця 2.

Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН при КРР у період та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення до призначення лікування (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=392)	Чоловіки (n=206)	Жінки (n=186)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	27,83±0,51	28,17±0,61	27,69±0,41	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	2,84±0,38	2,85±0,39	2,87±0,52	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,45±0,11	1,45±0,23	1,44±0,08	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001
Коефіцієнт ВГ:ВС	1,96±0,05	1,97±0,08	1,99±0,07	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою.

Як видно із табл.2 до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН при КРР мало місце достовірне зростання показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові ($p < 0,001$), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю ($p < 0,05$).

Як ми зазначали вище, всі пацієнти із АЗН при КРР були розподілені на дві підгрупи залежно від включення до базисної терапії додатково аргініну глутамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Було сформовано групу пацієнтів, які отримували означений препарат (ІА, (n=180, чоловіків 98 осіб і жінок – 82) і група пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (ІБ, (n=212, чоловіків 108 осіб і жінок – 104).

Результати дослідження ефективності застосування препарату аргініну глутамат у терапії пацієнтів із АЗН при КРР на етапі підготовки до подальшого лікування наводимо у табл. 6.

Як видно із табл.5 до початку призначення лікування у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення важкого перебігу, що загрожував життю при колоректальному раку, мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові порівняно із контрольною групою і хворими із АЗН легкого, середнього і важкого ступеню важкості, а також порушувалося співвідношення ВГ:ВС ($p < 0,001$), що могло свідчити про більш глибокі порушення вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин. Звертає увагу факт, що коефіцієнт співвідношення ВГ:ВС у даної групи хворих зменшувався, порівняно із його значеннями у пацієнтів із важким перебігом.

Наразі основними методами лікування анемії при онкологічних захворюваннях, зокрема тієї, що обумовлена хіміотерапією, є трансфузії середовищ, що містять еритроцити і/або призначення препаратів

еритропоетину, що стимулюють еритропоез у комбінуванні (чи без) з препаратами заліза для парентерального (довенного) введення.

Як ми зазначали вище, всі пацієнти із АЗН при КРР були розподілені на дві підгрупи залежно від включення до базисної терапії додатково аргініну глутамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Було сформовано групу пацієнтів, які отримували означений препарат (ПА, (n=180, чоловіків 98 осіб і жінок - 82) і група пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (ПБ, (n=212, чоловіків 108 осіб і жінок - 104).

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН середнього ступеню важкості перебігу наводимо в табл. 3.

Таблиця 3

Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (середній ступінь важкості перебігу) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування ($M \pm m$).

Як видно із табл.3 до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН легкого перебігу при КРР мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові ($p < 0,001$), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю ($p < 0,05$), що свідчило як про посилене вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=114)	Чоловіки (n=66)	Жінки (n=48)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	28,69±0,39	28,17±0,61	28,74±0,41	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	3,84±0,75	3,85±0,64	3,83±0,52	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,68±0,02	1,75±0,21	1,59±0,07	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Коефіцієнт ВГ:ВС	2,29±0,04	2,20±0,08	,41±0,07	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
------------------	-----------	-----------	----------	---

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p₃ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН.

Як видно із даних, що наведені в табл.3, у хворих на КРР із середнім ступенем тяжкості перебігу АЗН мали місце більш суттєві порушення

вмісту в плазмі крові речовин, що вивчалися, порівняно із пацієнтами з легким ступенем важкості перебігу анемії.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН важкого ступеню перебігу наводимо в табл. 4.

Таблиця 4 Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (важкий перебіг) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування ($M \pm m$)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=78)	Чоловіки (n=32)	Жінки (n=48)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	36, 49 $\pm 0,37$	37,01 $\pm 0,64$	36, 14 $\pm 0,15$	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	5,11 $\pm 0,15$	5,15 $\pm 0,64$	5,03 $\pm 0,51$	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,64 $\pm 0,02$	1,71 $\pm 0,11$	1,51 $\pm 0,08$	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001

Коефіцієнт	3,11±0,08	3,01±0,05	3,33±0,09	p ₁ >0,1
ВГ:ВС				p ₂ <0,001
				p ₃ <0,001
				p ₄ <0,001

Примітки:

p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі;

p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;

p₃ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН;

p₄ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був перебіг АЗН середнього ступеню важкості.

Як видно із табл.4 до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН важкого перебігу при КРР мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові порівняно із контрольною групою і хворими із АЗН легкого і середнього ступеню важкості, а також порушувалося співвідношення ВГ:ВС (p<0,001), що могло свідчити про більш глибокі порушення вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН, перебіг якої загрожував життю, наводимо в табл. 5.

Таблиця 5

Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (важкий перебіг, що загрожував життю) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування ($M \pm m$)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=392)	Чоловіки (n=206)	Жінки (n=186)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	41,03±1,31	39,97±1,69	42,19±2,43	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	5,46±0,48	5,45±0,39	5,47±0,59	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	2,49±0,19	2,45±0,29	2,44±0,07	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001

Коефіцієнт	2,19±0,07	2,22±0,05	2,24±0,08	p ₁ >0,1
ВГ:ВС				p ₂ <0,001
				p ₃ <0,001
				p ₄ <0,001
				p ₅ <0,001

Примітки:

p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі;

p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;

p₃ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН;

p₄ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був перебіг анемії злоякісного новоутворення середнього ступеню важкості;

p₅ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був важкий перебіг анемії злоякісного новоутворення.

Результати дослідження ефективності застосування препарату аргініну глутамат у терапії пацієнтів із АЗН при КРР на етапі підготовки до подальшого лікування наводимо у табл. 6.

Таблиця 6

Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на АЗН при КРР після проведеного лікування із застосуванням глутамату аргініну ($M \pm m$)

Вивчений показник, од. виміру	Пацієнти ІА групи (n=180)	Пацієнти ІБ групи (n=212)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	23,54±0,51	27,83±0,51	p ₁ >0,1 p ₂ >0,001 p ₃ >0,05
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,74±0,18	2,84±0,38	p ₁ >0,1 p ₂ >0,001 p ₃ >0,01
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,21±0,10	1,45±0,11	p ₁ >0,1 p ₂ >0,001 p ₃ >0,05
Коефіцієнт ВГ:ВС	1,43±0,04	196±0,05	p ₁ >0,1 p ₂ >0,001 p ₃ >0,05

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p₃ – достовірність різниці між показниками ІА і ІБ груп пацієнтів.

Як видно із табл. 2, у пацієнтів ІА групи після включення до супровідної терапії аргініну глутамату, який призначали на початку лікування по 0,25 г внутрішньо, тричі на день після прийому їжі, впродовж 14 днів, через 2 тижні достовірно зменшувалися показники ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові (p<0,05), нормалізувалося співвідношення ВГ:ВС у плазмі крові (p<0,05), що було непрямим свідченням зменшення виразності інтоксикаційного синдрому у пацієнтів ІА групи.

Як видно із табл. 6, у пацієнтів ПА групи після включення до супровідної терапії аргініну глютамату, який призначали на початку лікування по 0,25 г внутрішньо, тричі на день після прийому їжі, впродовж 14 днів, через 2 тижні достовірно зменшувалися показники ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові ($p < 0,05$), нормалізувалося співвідношення ВГ:ВС у плазмі крові ($p < 0,05$), що було непрямим свідченням зменшення виразності інтоксикаційного синдрому у пацієнтів ПА групи.

Висновки. Виникнення і прогресування анемії злоякісного новоутворення при колоректальному раку на фоні гіпоксії і дисбалансу обміну біологічно активних речовин супроводжується формуванням вторинного синдрому метаболічної інтоксикації, що, зокрема, проявляється підвищенням вмісту в плазмі крові вільних фракцій біогенних амінів – гістаміну і серотоніну, а також вільної фракції гепарину. Процеси вивільнення означених речовин і їх інактивації є взаємопов'язаними.

Призначення до базисної терапії додатково аргініну глютамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень.

Сучасні протоколи лікування анемії злоякісного новоутворення залежно від клінічної ситуації включають внутрішньовенне введення препаратів заліза, препаратів еритропоетину та призначення трансфузій еритроцитів. Трансфузії еритроцитів призначають у разі недостатньої неефективності перших двох.

Як продемонструвало наше дослідження сучасні можливості медикаментозної корекції для корекції вторинних метаболічних розладів у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення можуть бути значно розширені за рахунок препаратів, що спричинюють антигіпоксичну і мембраностабілізуючу дію.

Аналіз отриманих результатів

Анемія злоякісного новоутворення – це комплекс патологічних станів та змін лабораторних показників крові, що виникає в організмі людини у відповідь на наявність та прогресування злоякісного новоутворення.

Численні дослідження останніх років показали, що анемія є одним з найчисленніших ускладнень онкологічних захворювань. За даними одного з найбільших реєстраційних досліджень ECAS (European Cancer Anemia Survey), в якому проаналізовано дані шестимісячного дослідження в країнах Євросоюзу 15 тисяч пацієнтів з різноманітними злоякісними новоутвореннями, анемія спостерігалась у 39,9% пацієнтів. Частота анемії залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу. Вираженість анемії варіює в залежності від розповсюдженості пухлинного процесу, лікування, що проводиться та віку хворого. У онкологічних хворих анемія має складне походження та може бути обумовлена низкою причин, включаючи дефіцит заліза (хронічні крововтрати), недостатнє поступлення заліза у зв'язку з порушенням харчування, що пов'язане з відсутністю апетиту чи наявністю нудоти/блювання на фоні проведення хіміотерапії, зниження всмоктування заліза при анемії хронічних захворювань, пригніченням еритропоезу (інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, пригнічення еритропоезу цілою низкою цитокінів), гемоліз. Загальним моментом в патогенезі багатьох онкологічних та онкогематологічних захворювань є наявність анемічного синдрому, механізми розвитку якого можуть значно відрізнятись. Успішна корекція анемії супроводжується поліпшенням результатів лікування основного захворювання.

Відомо, що анемічний синдром є одним з найчастіших ускладнень при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях. Він виникає як в наслідок пухлинного процесу, так і в наслідок цитостатичної терапії, що застосовується при лікуванні вказаних захворювань, а також наявністю

гемолізу, спленоомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, порушенням каскаду регулювання обміну заліза в організмі, основною ланкою якого прийнято вважати білок гепсидин, і супроводжується зниженням рівня гемоглобіну менше за 120 г/л. Такий вид анемії отримав назву – анемії злоякісного новоутворення (АЗН). Анемія злоякісного новоутворення може бути обумовлена різноманітними факторами, найбільш суттєвими з яких є – зниження кількості еритроїдних клітин попередниць (ЕКП) в кістковому мозку (КМ); зниження їх чутливості до проліферуючих сигналів; наявність проліферуючого процесу та інтеркурентних інфекцій; автоімунного гемолізу, функціонального дефіциту заліза. Прийнято вважати, що вагомою ланкою в патогенезі анемії злоякісних новоутворень є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок хіміотерапії та її інтенсивність. Анемія злоякісного новоутворення є одним з проявів, і, в той же час, ускладненням захворювання.

Анемія при пухлинних захворюваннях системи крові розвивається в наслідок багатьох патогенетичних процесів, з яких в більшості випадків вона викликана вираженою пухлинною інфільтрацією з витісненням нормального гемопоезу, пригніченням еритропоезу прозапальними цитокінами (фактор некрозу пухлин (ФНО)- α , інтерлейкін-1, інтерферон- γ та інші), зниженням секреції ендогенного еритропоетину та супресією чутливості рецепторів еритропоетину, дизеритропоезом, гемолізом, порушенням обміну заліза – в основі якого лежить підвищення продукції гепсидину, феритину та трансферину, геморагічним синдромом.

Основними механізмами розвитку анемії, що індукована хіміотерапією, є безпосередній вплив цитостатичних препаратів на кістковий мозок та порушення функції нирок. Відомо, що пусковий механізм розвитку анемії індукується практично всіма цитостатичними

препаратами. Багато цитостатичних препаратів, що використовуються для лікування онкологічних хворих, пригнічують проліферацію ендотеліальних клітин попередниць (ЕКП) в кістковому мозку (КМ).

Ключовим механізмом анемії злоякісних новоутворень є неадекватна реакція еритропоєтину на ступінь анемії, що проявляється зменшенням його продукції та зниженням чутливості еритроїдних клітин – попередниць до еритропоєтину. Низький рівень еритропоєтину в сироватці крові постійно виявляється у пацієнтів з солідними пухлинами. Втрата взаємозалежності між рівнями еритропоєтину в сироватці крові та вмістом гемоглобіну свідчить про відсутність нормального механізму негативного зворотного зв'язку, що стимулює продукцію еритропоєтину. Тим не менш, з'явилися роботи, що свідчать про те що у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та важким ступенем анемії до початку терапії рівень еритропоєтину в сироватці крові перевищує показники у пацієнтів з нормальним рівнем гемоглобіну, тоді як після корекції рівня гемоглобіну концентрація рівня еритропоєтину в сироватці крові достовірно знижується.

Одним з важливих прогностичних факторів при пухлинних захворюваннях є рівень гемоглобіну. Отримані дані, що свідчать про вагому різницю в загальній виживаності, досягненні локального контролю та контролю над віддаленими результатами у хворих зі зниженим рівнем гемоглобіну. Загальним висновком для всіх цих досліджень є те, що критичним фактором у досягненні протипухлинного контролю є не початковий рівень гемоглобіну, а той рівень, що досягається чи підтримується в період проведення терапії. Оскільки саме в зв'язку з розвитком гіпоксії, анемія впливає на ріст пухлини та її метастазування. Гіпоксія здатна індукувати зміну всередині пухлинної клітини з експресією ендотеліального фактору росту, який стимулює ангиогенез та збільшує Отже потенціал для росту пухлини та її метастазування. Симптоми прояву

анемії різноманітні, що обумовлені розвитком гіпоксії в органах та тканинах з наступним порушенням їх функцій. Ступінь виразності цих симптомів залежить від важкості анемії, швидкості з якою вона виникла, компенсаторних механізмів, основного захворювання та супутньої патології, функції серцево-судинної та дихальної систем, а також фізичного стану пацієнта. Клінічні прояви анемічного синдрому залежать не тільки від рівня гемоглобіну, а і швидкості його зниження. Анемія, що повільно розвивається у молодих пацієнтів довго не проявляється, аж до значного чи швидкого зниження рівня гемоглобіну.

Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (217 жінок та 228 чоловіків), серед яких обстежено 53 пацієнта (31 жінка та 22 чоловіка) із залізодефіцитною анемією (ЗДА) , вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнта (206 чоловіків та 186 жінок) з колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався анемією злоякісного новоутворення (II) друга група спостереження. Серед пацієнтів, що склали другу групу спостереження було 222 особи (119 чоловіків та 103 жінки) із злоякісними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злоякісними новоутвореннями ректосигмоїдного відділу (шифр МКХ-10 C.19), 138 осіб (82 чоловіки та 56 жінки) із злоякісними утвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 C.20), та 3 пацієнта (2 чоловіки та 1 жінка) із злоякісними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 C.21). Вік обстежених пацієнтів від 22 до 79 років.

Стать	Вік (M±S)	Min	Max
Чоловіки (n=228)	61,9±11,3	22	89
Жінки (n=217)	58,0±12,2	22	79

У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку II-IV стадії за С. Е. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування.

Розподіл пацієнтів за статтю та віком відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вік (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	36,4±8,52	22	51
	Жінки (n=31)	33,5±8,10	22	51
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	65,0±7,84	39	89
	Жінки (n=103)	62,3±6,36	47	79
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	63,8±8,20	49	82
	Жінки (n=23)	64,0±6,95	49	79
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	64,2±6,75	48	79
	Жінки (n=59)	61,4±7,00	47	79
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	66,0±9,90	59	73
	Жінки (n=1)	—	38	38

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10-12 г/дл; середньо тяжкий – 8-10 г/дл; тяжкий – 6,5-8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Серед пацієнтів із ЗДА легкий ступінь тяжкості перебігу діагностували у 19 осіб, середній – у 15, тяжкий – у 11, такий, що загрожує життю – у 8. Легкий ступінь тяжкості перебігу анемії злоякісних новоутворень при колоректальному раку діагностували у 172 хворих (92 чоловіки та 80 жінки), середній – у 114 хворих (66 чоловіків та 48 жінки), тяжкий – у 78 осіб (32 чоловіки та 48 жінки) та такий, що загрожує життю – у 28 хворих (16 чоловіки та 12 жінки).

Як показав аналіз результатів дослідження периферичної крові у обстежених, концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p < 0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив $142,72 \pm 4,60$ г/л. При цьому у чоловіків він становив $146,72 \pm 4,60$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – $131,06 \pm 3,77$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p < 0,001$), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник концентрації Hb у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Концентрація Hb (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	90,5±18,06	58	119
	Жінки (n=31)	94,2±21,62	43	121

C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	98,3±14,64	53	119
	Жінки (n=103)	99,3±14,22	60	119
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	100,5±13,01	75	119
	Жінки (n=23)	95,7±13,44	70	119
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	102,6±14,78	60	120
	Жінки (n=59)	100,6±15,41	54	119
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	95,0±22,63	79	111
	Жінки (n=1)	99,0	99	99

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $4,76 \pm 0,15 \times 10^{12}$. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $4,86 \pm 0,15 \times 10^{12}$, а у жінок – $4,38 \pm 0,13 \times 10^{12}$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,4 до $5,0 \times 10^{12}$, а у жінок – від 4,2 до $4,7 \times 10^{12}$. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи була більша, ніж у жінок ($p < 0,001$). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості еритроцитів у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вміст еритроцитів (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	3,90±0,54	2,90	5,20
	Жінки (n=31)	3,37±0,32	2,80	4,20
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	3,16±0,80	1,29	4,10
	Жінки (n=103)	2,91±0,63	1,21	4,10
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	3,11±0,76	1,71	4,10
	Жінки (n=23)	2,76±0,58	2,02	4,10
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	3,12±0,72	1,39	4,00
	Жінки (n=59)	3,03±0,64	1,38	4,20
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	2,83±1,52	1,75	3,90
	Жінки (n=1)	3,10	3,10	3,10

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $203,40 \pm 13,94 \times 10^9$. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $204,38 \pm 15,23 \times 10^9$ а у жінок – $201,67 \pm 11,51 \times 10^9$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до 230×10^9 , а у жінок – від 190 до 220×10^9 . Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих

кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу.

Показник кількості тромбоцитів у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вміст Фн (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	207,6±59,03	131	318
	Жінки (n=31)	226,5±56,96	131	314
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	212,0±64,25	99	350
	Жінки (n=103)	199,2±47,53	109	290
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	197,9±26,81	130	235
	Жінки (n=23)	188,5±31,02	124	230
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	201,1±44,92	110	290
	Жінки (n=59)	193,1±50,52	96	287
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	195,5±82,73	137	254
	Жінки (n=1)	181,0	181	181

Визначали вміст заліза в сироватці крові (СЗ) і показник загальної залізов'язуючої здатності сироватки (ЗЗС) батофенантроліновим методом. Показник ненасиченої залізов'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) вираховували як різницю між ЗЗС і СЗ. Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗС. Вміст

трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗС, феритину (ФН) – радіометричним методом. Вміст 2,3-ДФГ у відмитих еритроцитах периферичної венозної крові проводили за І.С. Лугановой, М.Н. Блиновим (1975).

Показник вмісту феритину у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вміст ФН (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	187,6±52,50	75	267
	Жінки (n=31)	186,7±70,87	59	262
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	210,4±48,21	130	289
	Жінки (n=103)	220,5±43,35	130	290
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	200,8±37,47	148	257
	Жінки (n=23)	187,2±48,72	131	286
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	204,1±44,87	131	285
	Жінки (n=59)	217,9±44,53	140	289
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	237,0±7,07	232	242
	Жінки (n=1)	240,0	240	240

Пацієнти із легким і середньо тяжким перебігом анемії (n=286) отримували базисну терапію препаратами заліза внутрішньовенно під контролем показників периферичної крові; пацієнти з тяжким перебігом АЗН (n=78) отримували окрім внутрішньовенного введення препаратів

заліза препарат еритропоетину і пацієнти з анемією, що загрожувала життю (n=28), окрім препаратів заліза і еритропоетину отримували трансфузії еритроцитів.

Вміст пірвіноградної кислоти у крові хворих на анемію зляккісного новоутворення та здорових осіб (ммоль/л).

Групи обстежених		Вірогідність різниці (p)
Контрольна (n=35)	Пацієнти з анемією зляккісного новоутворення (n=105)	
0,085±0.007	Легкий перебіг 0,108±0,009 0,089±0,008	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
	Середнього ступеня 0,123±0,011 0,094±0,007	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
	Тяжкий перебіг 0,138±0,012 0,095±0,010	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

Окрема група пацієнтів із АЗН при КРР (чоловіки = 42; жінки = 39) залежно від терапії, до якої окрім базисної терапії додатково отримували препарат аргініну глутамат, що є добре відомий і зарекомендував себе як гепатопротектор, що є позитивним у даній клінічній ситуації, і завдяки своєму складу, спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики із вирахуванням t-критерія вірогідності Стьюдента (p<0,05).

У пацієнтів із колоректальним раком проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипових. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеня зрілості (у %) –

низько диференційовані, помірнодиференційовані, високо диференційовані клітини. За загально прийнятими критеріями оцінювали ступінь злоякісності та гістологічний тип пухлини.

Контрольну групу склали 50 первинних донорів крові, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання.

Дані, які ми отримали створили підґрунтя для мого дослідження у таких пацієнтів шляхом застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів. Який включає в себе оцінку факторів ризику, додаткові дослідження, схеми лікування для профілактики ускладнень лікування злоякісних новоутворень і зменшення кількості трансфузій.

Впроваджена автором дослідження в практику технологія лікування пацієнтів з анемією злоякісних новоутворень при колоректальному раку полягає у додатковому призначенні до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину, достовірно покращує результати лікування.

Визначення вмісту вільної фракції гепарину (ВГН) у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою [5]. Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флюориметричного аналізу на аналізаторі “БИАН-130”-“БИАН-100” за методикою Б. В. Михайличенка, С. В. Видиборця (1999), а вільного гепарину – за іншою методикою тих же авторів.

Вміст вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові здорових осіб (M±m)

Вивчений Показник, одиниця виміру	Всього (n=50)	Чоловіки (n=29)	Жінки (n=21)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	21,28±0,51	21,41±0,75	20,96±1,15	p>0,1
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,45±0,14	1,45±0,16	1,46±0,30	p>0,1
Вміст ВС, (нмоль/г)	0,59±0,05	0,59±0,09	0,57±0,07	p>0,1

Показник вмісту вільного гепарину у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вміст вільного гепарину (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	21,0±0,87	19,9	22,8
	Жінки (n=31)	21,6±0,90	20,2	23,2
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	22,6±0,81	21,2	26,1
	Жінки (n=103)	22,1±0,77	21,0	26,1
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	22,2±0,76	21,3	24,5
	Жінки (n=23)	22,3±0,63	21,3	23,5

C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	22,2±0,72	21,1	25,1
	Жінки (n=59)	22,2±1,02	21,2	27,1
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	22,0±1,71	21,5	22,5
	Жінки (n=1)	22,6	22,6	22,6

Показник вмісту вільного гістаміну у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вміст вільного гістаміну (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	1,4±0,05	1,32	1,52
	Жінки (n=31)	1,4±0,05	1,33	1,48
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	1,71±0,38	1,38	3,01
	Жінки (n=103)	1,68±0,34	1,37	2,91
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	1,62±0,20	1,43	2,01
	Жінки (n=23)	1,78±0,34	1,38	2,71
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	1,66±0,36	1,38	2,91
	Жінки (n=59)	1,66±0,32	1,39	2,84
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	2,01±0,72	1,50	2,52
	Жінки (n=1)	1,76	1,76	1,76

Показник вмісту вільного серотоніну у пацієнтів з урахуванням статі відповідно до нозології (n=445)

Код МКХ 10	Стать	Вміст вільного серотоніну (M±S)	Min	Max
D.50.8. (n=53)	Чоловіки (n=22)	0,60±0,03	0,54	0,65
	Жінки (n=31)	0,63±0,04	0,51	0,71
C18. (n=222)	Чоловіки (n=119)	0,71±0,18	0,59	1,39
	Жінки (n=103)	0,78±0,13	0,65	1,33
C19. (n=36)	Чоловіки (n=13)	0,72±0,16	0,59	1,19
	Жінки (n=23)	0,77±0,15	0,58	1,18
C20. (n=131)	Чоловіки (n=72)	0,70±0,16	0,59	1,39
	Жінки (n=59)	0,71±0,17	0,58	1,41
C21. (n=3)	Чоловіки (n=2)	0,86±0,38	0,59	1,13
	Жінки (n=1)	0,78	0,78	0,78

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Інтенсифікація курсів цитостатичної терапії при КРР вимагає системного підходу до оцінки тяжкості стану пацієнтів в процесі лікування.

Визначення вмісту вільного гепарину, вільного серотоніну, вільного

гістаміну у плазмі крові може сприяти виявленню додаткових критеріїв ранньої діагностики поліорганної недостатності і обґрунтуванню необхідності медикаментозної корекції даних розладів.

Під час хіміотерапії усі хворі отримували стандартну підтримуючу терапію кристалоїдами щодобово об'ємом 2-3 л/м² поверхні тіла з включенням до складу гідрокарбонату натрію 1,5-2 ммоль/кг/добу та хлориду калію – 2-4 ммоль/кг/добу. Анемію коригували замісною терапією еритроцитвмістними середниками для підтримання гематокриту не нижче 25-30%, тромбоцитопенію – замісною терапією концентратом тромбоцитів до безпечного рівня. У разі виникнення розладів коагуляційного гемостазу призначали замісну терапію трансфузіями свіжозамороженої плазми. Корекція електролітних розладів в постінтоксикаційному періоді проводилась із застосуванням загальноприйнятих методик розрахунків. Добова доза хлориду калію в окремих випадках досягала 300 ммоль. При неможливості проведення харчування через рот внаслідок важкого мукозиту і ентеропатії призначали парентеральне живлення. У випадках дихальної недостатності проводились заходи респіраторної підтримки, починаючи від збільшення концентрації кисню у повітрі, що вдихалося, закінчуючи проведенням відповідних режимів штучної вентиляції легень. Тяжкість стану оцінювали за шкалою APACHE II (Acute physiology and chronic disease evaluation II), органі дисфункції за шкалою SOFA (Sequential organ failure assessment). Розрахунок балів шкали APACHE II проводили за клінічними і лабораторними критеріями. Клінічні фактори включали частоту серцевих скорочень, дихання, величини артеріального тиску, температури тіла, оцінку неврологічного статусу за шкалою Глазго. Із лабораторних параметрів оцінювали показники гематокриту, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, концентрацію креатиніну і білірубіну у

сироватці крові, проводилось моніторування кислотно-лужної рівноваги та оксигенації крові.

Усі значення, які нами контролювалися і були необхідні для розрахунку балів за шкалами APACHE II і SOFA вивчали до призначення хіміотерапії та в динаміці лікування – на 3-5 добу після призначення хіміотерапії, в період очікуваного виникнення нейтропенії (10-19 доба від початку хіміотерапії) і в заключній стадії лікування. Паралельно проводили наявність або відсутність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) за критеріями ACCP/SCCM, що були прийняті в 1992 році.

Закономірно, що показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові зростали, оскільки мав місце синдром взаємного обтяження за станів, які супроводжуються метаболічною ендогенною інтоксикацією організму – гіпоксія і розбалансування метаболічних процесів при АЗН і пухлинна інтоксикація при КРР, слід враховувати і інтоксикацію від проведення цитостатичного лікування. Показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на КРР є лабільним і змінюється в процесі лікування, а тому, на наш погляд, їх можна використовувати і для оцінки ступеню компенсації вторинних метаболічних порушень при АЗН у пацієнтів із КРР.

Вивчений показник, од. виміру	Пацієнти ІА групи (n=180)	Пацієнти ІБ групи (n=212)	Достовірність різниці (p)
Вміст вільний гепарин, (мкг/г)	23,54±0,51	27,83±0,51	p ₁ >0,1 p ₂ >0,001

			$p_3 > 0,05$
Вміст вільний гістамін, (нмоль/г)	$1,74 \pm 0,18$	$2,84 \pm 0,38$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,001$ $p_3 > 0,01$
Вміст вільний серотонін, (нмоль/г)	$1,21 \pm 0,10$	$1,45 \pm 0,11$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,001$ $p_3 > 0,05$
Коефіцієнт ВГ:ВС	$1,43 \pm 0,04$	$196 \pm 0,05$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,001$ $p_3 > 0,05$

Вміст вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові хворих на анемію зляккісного новоутворення при колоректальному раку після проведеного лікування із застосуванням глютамату аргініну ($M \pm m$)

Таким чином, визначення вмісту вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові хворих на КРР має важливе діагностичне та прогностичне значення і може служити лабораторним критерієм як для оцінки ступеня вторинних порушень метаболізму при означеному захворюванні, так і ефективності комплексного лікування: інтенсивної хіміотерапії і інфузійно-трансфузійного забезпечення супроводу. У хворих на КРР в процесі і після проведення хіміотерапії відмічаються підвищення показника вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові, що свідчить про поглиблення явищ ендогенної інтоксикації. Найбільш виразні явища змін показника вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові спостерігаються в період нейтропенії. Існує пряма залежність між рівнем ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові, тяжкістю стану хворих на КРР оціненого за шкалою APACHE II і виразністю дисфункцій органів, що оцінювали за шкалою SOFA. Адекватне інфузійно-трансфузійне забезпечення у

супроводі інтенсивної хіміотерапії сприяє позитивній динаміці показника вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові.

Дані, які ми отримали створили підґрунтя для мого дослідження у таких пацієнтів шляхом застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів. Який включає в себе оцінку факторів ризику, додаткові дослідження, схеми лікування для профілактики ускладнень лікування злоякісних новоутворень і зменшення кількості трансфузій.

Впроваджена автором дослідження в практику технологія лікування пацієнтів з анемією злоякісних новоутворень при колоректальному раку полягає у додатковому призначенні до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину, достовірно покращує результати лікування.

ВИСНОВКИ.

1. Численні дослідження останніх років показали, що анемія є одним з найчисленніших ускладнень онкологічних захворювань. За даними одного з найбільших реєстраційних досліджень ECAS (European Cancer Anemia Survey), в якому проаналізовано дані шестимісячного дослідження в країнах Євросоюзу 15 тисяч пацієнтів з різноманітними злоякісними новоутвореннями, анемія спостерігалась у 39,9% пацієнтів. Частота анемії залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу. Вираженість анемії варіює в залежності від розповсюдженості пухлинного процесу, лікування, що проводиться та віку хворого. У онкологічних хворих анемія має складне походження та може бути обумовлена низкою причин, включаючи дефіцит заліза (хронічні крововтрати), недостатнє поступлення заліза у зв'язку з порушенням харчування, що пов'язане з відсутністю апетиту чи наявністю нудоти/блювання на фоні проведення хіміотерапії, зниження всмоктування заліза при анемії хронічних захворювань, пригнічення еритропоезу (інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, пригнічення еритропоезу цілою низкою цитокінів), гемоліз. Загальним моментом в патогенезі багатьох онкологічних та онкогематологічних захворювань є наявність анемічного синдрому, механізми розвитку якого можуть значно відрізнятись. Успішна корекція анемії супроводжується поліпшенням результатів лікування основного захворювання.
2. Вміст пірвіноградної кислоти в крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення до призначення лікування вірогідно відрізнявся від її рівня у здорових ($p < 0,001$). Вміст пірвіноградної кислоти у крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення збільшувався відповідно до зростання тяжкості її перебігу.

Комплексне лікування призводило до зменшення вмісту піровиноградної кислоти у крові на 3-ій тиждень від початку призначення терапії ($p < 0,001$), але не нормалізації ($p > 0,05$). Ми не встановили залежності вмісту піровиноградної кислоти у крові від статі, також не спостерігали зв'язку редукції піруватемії у крові від виду внутрішньовенного препарату заліза, що застосовували при лікуванні.

Отже, визначення пірувату в крові є одним із зручних і простих, поряд з іншими, лабораторним методом оцінки оксигенації тканин в клінічній практиці. Як результат наших пошуків і практичний висновок з даної роботи впливає те, що вміст піровиноградної кислоти у крові може служити критерієм, поряд із іншими показниками, як для оцінки ступеня тяжкості перебігу анемії злоякісного новоутворення, так і повноти компенсації метаболічних процесів у процесі лікування. Піруватемія у пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення є однією з лабораторних ознак синдрому метаболічної інтоксикації.

3. Визначення вмісту вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові хворих на колоректальний рак має важливе діагностичне та прогностичне значення і може служити лабораторним критерієм як для оцінки ступеня вторинних порушень метаболізму при означеному захворюванні, так і ефективності комплексного лікування: інтенсивної хіміотерапії і інфузійно-трансфузійного забезпечення супроводу. У хворих на колоректальний рак в процесі і після проведення хіміотерапії відмічаються підвищення показника вмісту вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові, що свідчить про поглиблення явищ ендогенної інтоксикації. Найбільш виразні

явища змін показника вмісту вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові спостерігаються в період нейтропенії. Існує пряма залежність між рівнем вмісту вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові, тяжкістю стану хворих на колоректальний рак оціненого за шкалою APACHE II і виразністю дисфункцій органів, що оцінювали за шкалою SOFA. Адекватне інфузійно-трансфузійне забезпечення у супроводі інтенсивної хіміотерапії сприяє позитивній динаміці показника вмісту вільного гепарину, вільного гістаміну, вільного серотоніну у плазмі крові.

Дані, які ми отримали створили підґрунтя для мого дослідження у таких пацієнтів шляхом застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів. Який включає в себе оцінку факторів ризику, додаткові дослідження, схеми лікування для профілактики ускладнень лікування злоякісних новоутворень і зменшення кількості трансфузій.

Впроваджена автором дослідження в практику технологія лікування пацієнтів з анемією злоякісних новоутворень при колоректальному раку полягає у додатковому призначенні до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину, достовірно покращує результати лікування.

Результати наших досліджень показують, що для анемії злоякісного новоутворення є властивим підвищення вмісту піровиноградної кислоти у крові. Виявлені зміни можуть пояснюватись накопиченням пірувату в крові через активацію анаеробних процесів гліколізу та гліконеогенезу в умовах онкогенезу та анемічної гіпоксії.

Нормальний перебіг означених процесів у клітинах забезпечує підтримку їх гомеостазу та постачає необхідні кількості енергії. Джерелом енергії для забезпечення функціонування клітин є аденозинтрифосфат (АТФ), що утворюється, в основному, з глюкози. Повне окислення 1 моль глюкози забезпечує утворення 26 моль АТФ. Аеробний шлях перетворення глюкози за нормальних фізіологічних умов перебігає у два етапи. Перший етап є ланцюгом послідовних окисно-відновних реакцій, які відбуваються в цитозолі клітин. Внаслідок їх глюкоза перетворюється у піруват, при цьому із 1 моль глюкози утворюється 2 моль АТФ. Другий етап відбувається у мітохондріях і включає цикл Кребса та ланцюг транспорту електронів.

4. У мітохондріях за фізіологічної рівноваги пірвіноградна кислота повністю метаболізується до вуглекислоти та води. Паралельно цьому відбувається окислювальне фосфорилування, яке супроводжується синтезом ще 34 моль АТФ. Для забезпечення функціонування внутрішньо мітохондріальної частини метаболізму пірвіноградної кислоти необхідний кисень, а тому в анаеробних умовах піруват накопичується в тканинах і дифундує у біологічні рідини. Тобто, в умовах гіпоксії відбувається тільки частковий метаболізм глюкози, який називають гліколізом. Утвореної енергії недостатньо для забезпечення потреб клітини. Нестача АТФ суттєво порушує нормальне функціонування клітин і підтримання діяльності систем забезпечення гомеостазу. Нестача кисню на клітинному рівні інгібує функціонування циклу Кребса і ланцюга транспортування електронів. За аноксії піруват накопичується у клітинах, його надлишок перетворюється у лактат. Гліколіз супроводжується продукцією іонів водню, що спричинює ацидоз. Ацидоз порушує нормальний перебіг біохімічних реакцій. Тривале існування

анаеробного метаболізму в умовах гіпоксії тканин порушує нормальне функціонування клітин і призводить до дисфункції органів та їх систем. Слід відзначити, що означені раніше метаболічні порушення у пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення, відбуваються в умовах дефіциту заліза, що виникає за рахунок посилення синтезу гепсидину в печінці. Вторинний дефіцит заліза є самостійним чинником, спричинює розбалансування функціонування системи окисно-відновних реакцій і тканинного дихання. Залізо відіграє суттєву роль в енергетичному метаболізмі. Відомо, що близько половини ферментів і кофакторів циклу Кребса потребують присутності цього металу для проявлення своєї активності або містять його як структурний компонент. Не дивлячись на можливість діагностики тканинної гіпоксії і моніторингу оксигенації тканин, що без сумніву є актуальним в сучасній клініці, на сьогодні існують лише декілька методів, які є прийнятними для практики. Збільшення концентрації пірувату у крові пояснюють, в основному, тканинною гіпоксією, а існуючі інші причини піруватемії рідко зустрічаються і легко розпізнаються клінічно. Виявлене нами зменшення вмісту пірвіноградної кислоти у крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення на третьому тижні від початку патогенетично обґрунтованої терапії є непрямым свідченням покращення оксигенації тканин внаслідок підвищення концентрації гемоглобіну. Підвищення вмісту пірувату у крові пацієнтів з анемією злоякісного новоутворення слід розглядати як одну із лабораторних ознак формування синдрому метаболічної інтоксикації при цьому захворюванні.

5. На підставі проведених обстежень, досліджень та оцінки віддалених результатів лікування визначено, що підхід до корекції метаболічних порушень у пацієнтів з анемією злоякісних новоутворень має

розглядатись індивідуально для кожного пацієнта. Оскільки ступінь метаболічних змін залежить від багатьох факторів. Оцінка має включати як вивчення результатів лабораторних досліджень, так і враховувати вік і загальний стан пацієнта (як до початку лікування, так і за наявності відповіді на отримане лікування).

Доведено, що багатокомпонентні схеми лікування, які включають препарати заліза, еритропоетин, а , за необхідності, і трансфузії, достовірно швидше покращують загальний стан пацієнта, лабораторно підтверджено корегують порушення енергетичного обміну, знижують побічну дію хіміотерапевтичного або променевого лікування основного захворювання. Окремо варто відзначити ефективність терапії супроводу (інфузійна терапія кристалоїдами та антигіпоксичними та мембраностабілізуючими препаратами – в нашому дослідженні – аргініну глутамат).

6. У хворих на КРР із АЗН спостерігали достовірно розбалансування енергетичного обміну, що проявлялося збільшенням вмісту в них 2,3-ДФГ. Виявлені зміни мають компенсаторно-приспосовне значення до умов анемічної гіпоксії та сидеропенії, і, можливо, частково, до метаболічної пухлинної інтоксикації. Відомо, що основну кількість енергії еритроцит отримує саме із окисно-відновлювальних процесів циклу Ембдена-Мейергофа. Завдяки відновним реакціям при цьому утворюється коензим, що відновлює метгемоглобін до гемоглобіну і синтезується 2,3-ДФГ – важливий модулятор спорідненості гемоглобіну до кисню. У гексозомонофосфатному циклі метаболізується близько 10% глюкози, яка споживається еритроцитом. В умовах гіпоксії відбувається інтенсифікація гексозомонофосфатного циклу, що супроводжується накопиченням NADP·H. Цей коензим є необхідним для підтримання у відновленій формі глутатіона, який бере участь у

реакціях спрямованих на захист еритроцита від перекисного ушкодження. Відомо, що анемія супроводжується інтенсифікацією перекисно-окислювальних процесів.

Однією із ланок патофізіологічних змін метаболізму у хворих на КРР, перебіг якого ускладнювався АЗН, є порушення енергетичного обміну в еритроцитах, що проявляється підвищенням вмісту в них 2,3-ДФГ.

Показник вмісту 2,3-ДФГ в еритроцитах хворих на КРР, що ускладнювався АЗН, відображає ступінь тканинної гіпоксії і може використовуватися як критерій як для оцінки її виразності, так і для оцінки ступеню метаболічної інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку із викладеним, перспективність подальших досліджень визначається не тільки медично-соціальною значимістю проблеми КРР, а, головним чином, недостатнім вивченням деяких патогенетичних і патофізіологічних механізмів виникнення і перебігу вторинних метаболічних розладів, що супроводжують КРР, що ускладнювався АЗН. Комплексне дослідження клініко-патофізіологічних механізмів формування АЗН при КРР представляє безсумнівний інтерес, оскільки його вивчення дозволить дати повну характеристику стану вторинних метаболічних порушень у даної категорії хворих і патогенетично обґрунтувати нові методи корекції означених змін.

7. Досліджено стан морфологічних змін та особливості біофізичних властивостей еритроцитів за даними визначення показників гематокриту, визначено здатність еритроцитів до деформування і агрегації щільності і проникливості еритроцитарних мембран, проведено порівняльну характеристику.

Перелік скорочень, умовних позначень.

АЗН – анемія злоякісного новоутворення

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЕКП - ендотеліальні клітини попередниці

ПВК – піровиноградна кислота

ФНП – фактор некрозу пухлин

ХТ – хіміотерапія

ПТ – променева терапія

КРР – колоректальний рак

рЕПО - рекомбінантний людський еритропоетин

КМ – кістковий мозок

ГПН – гепарин

ФН – феритин

ГС – гістамін

СР - серотонін

СЗ - вміст заліза в сироватці крові

НЗЗС - показник ненасиченої залізовв'язуючої здатності сироватки

ЗЗС - загальна залізовв'язуюча здатність сироватки

ССЗВ - синдром системної запальної відповіді

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29:iv96–iv110.
2. Abbott TEF, Gillies MA. The **PREVENT** randomised, double-blind, controlled trial of preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery: an independent discussion. *Br J Anaesth.* 2021;126:157–62.
3. Abeysiri, S., Chau, M., & Richards, T. (2020, February). Perioperative anemia management. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 46, No. 01, pp. 008-016). Thieme Medical Publishers. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697933>
4. Abiri B, Vafa M. Iron deficiency and anemia in cancer patients: the role of iron treatment in anemic cancer patients. *Nutr Cancer.* 2020;72(5):864–72.
5. Ahnen, D. J., Wade, S. W., Jones, W. F., Sifri, R., Silveiras, J. M., Greenamyre, J., ... & You, Y. N. (2014, February). The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 89, No. 2, pp. 216-224). Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.006>
6. Aksan A, Farrag K, Aksan S, Schroeder O, Stein J. Flipside of the coin: Iron deficiency and colorectal cancer. *Front Immunol.* 2021;12:644. Phipps O, Brookes MJ, Al-Hassi HO. Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer. *Nutr Rev.* 2021;79(1):88–97.
7. Al-Hassi HO, Ng O, Evstatiev R, Mangalika M, Worton N, Jambrich M, et al. Intravenous iron is non-inferior to oral iron regarding cell growth and iron metabolism in colorectal cancer associated with iron-deficiency anaemia. *Sci Rep.* 2021;11(1):13699.
8. Alberta CC. Colorectal cancer screening. *Clinical Practice Guideline* | Nov 2013 (Revised 2020). 2020.

9. Alexiusdottir KK, Möller PH, Snaebjornsson P, Jonasson L, Olafsdottir EJ, Björnsson ES, et al. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):795–801.
10. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures*. USA, Atlanta: GA.2010:66-71.
11. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Colon cancer surgery following emergency presentation: effects on admission and stage-adjusted outcomes. *Am J Surg.* 2015;209(2):246–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.07.014>.
12. An, M.S., Yoo, J.H., Kim, K.H. et al. T4 stage and preoperative anemia as prognostic factors for the patients with colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *World J Surg Onc* 13, 64 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0488-7>
13. Andriiaka A, Vydyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncologic patients with anemic syndrome. In: *Scientific basis of modern medicine: collective monograph*. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2020. 232 p. DOI: <https://doi.org/10.46299/isg.2020.MONO.MED.I>
14. Andriiaka A, Vydyborets S. Pathophysiological mechanisms of the formation of metabolic disorders in anemia of malignant neoplasms. In: *Medical theory: collective monograph*. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2020. 84 p. Available at: DOI: <https://doi.org/10.46299/isg.2020.MONO.MED.II>
15. Andriiaka A. Anemiya zlokachestvennogo novoobrazovaniya: problema sovremennoi medizinskoj kliniki. Modern information technologies and their implementation in the process of social and technical project management: Abstracts of IV International Scientific and Practical

- Conference (Boston, USA, February 17-18, 2020). SH SCW “NEW ROUTE”: Boston, 2020:40-44.
16. Andriiaka A. Current state and prospects of use of parenteral iron preparations in clinical practice. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2016;2(2):217 – 226.
 17. Andriiaka A. Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld Journal (Bulgaria)*. 2021; 8(3): 59-65. DOI: <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2021-08-03-087>
 18. Andriiaka A. Results of the Study of the Plasma Level of Free Heparin in Patients with Colorectal Cancer, the Course of Which was Complicated by Anemia of Malignant Neoplasm. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2021;2(7):158-167. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.2.004>
 19. Andriiaka AO. Optimization diagnosis of secondary metabolic disorders and treatment tactics in patients with anemia in neoplastic disease in colorectal cancer. *Ukrainskij zhurnal medycyny, biologii i sportu*. 2021; 6(5): 141-150. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.05.141>
 20. Andriiaka, Artem, and Stanislav Vydyborets. 2021. “Diagnostic and prognostic value of measuring serotonin in malignant tumor anemia in patient with colorectal cancer”. *Scientific Journal of Polonia University* 44 (1), 235-44. DOI: <https://doi.org/10.23856/4428>
 21. Australian public assessment report for ferric carboxymaltose. TGA Health Safety Regulation, 2011. 100 p.
 22. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafer-Gvili A (2015) The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 90(1):12–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.10.007>
 23. Bath M, Viveiros A, Schaefer B, Klein S, Pammer LM, Wagner S, et al. (2022) Impact of preoperative anemia, iron-deficiency and inflammation

- on survival after colorectal surgery – A retrospective cohort study. PLoS ONE 17(7): e0269309. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269309>
24. Bath, M., Viveiros, A., Schaefer, B., Klein, S., Pammer, L. M., Wagner, S., ... & Zoller, H. (2022). Impact of preoperative anemia, iron-deficiency and inflammation on survival after colorectal surgery – A retrospective cohort study. Plos one, 17(7), e0269309. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269309>
25. Benoist, S., Panis, Y., Pannegeon, V., Alves, A., & Valleur, P. (2001). Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. Surgery, 129(4), 433-439. DOI: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.112068>
26. Berg, E. P., Mohammed, A., Shipp, Z. J., & Tenegra, J. C. (2023). Colorectal Cancer Screening and Iron Deficiency Anemia. Primary Care: Clinics in Office Practice. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.008>
27. Bhurosy, T., Jishan, A., Boland, P.M. et al. Underdiagnosis of iron deficiency anemia among patients with colorectal cancer: an examination of electronic medical records. BMC Cancer 22, 435 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09542-z>
28. Blum LV, Zierentz P, Hof L, Kloka JA, Messroghli L, Zacharowski K, et al. The impact of intravenous iron supplementation in elderly patients undergoing major surgery. BMC Geriatr. 2022;22(1):293. Epub 2022/04/09. pmid:35392839. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02983-y>
29. Borgmeier, Emilee MDa; Lawrence, Heather RN, BSN, CCRNb; Morton, Colleen MBBChc; McEvoy, Matthew D. MDd,e. Perioperative anemia management. International Anesthesiology Clinics 60(1):p 1-7, Winter 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000350>

30. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014; 383(9927):1490–502. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)
31. Bruns, Emma R.J. M.D.1,2; Borstlap, Wernard A. M.D., Ph.D.1; van Duijvendijk, Peter M.D., Ph.D.2; van der Zaag-Loonen, Hester J. M.D., Ph.D.3; Buskens, Christianne J. Ph.D.1; van Munster, Barbara C. M.D., Ph.D.4,5; Bemelman, Willem A. Ph.D., M.D.1; Tanis, Pieter J. M.D., Ph.D.1. The Association of Preoperative Anemia and the Postoperative Course and Oncological Outcome in Patients Undergoing Rectal Cancer Surgery: A Multicenter Snapshot Study. *Diseases of the Colon & Rectum* 62(7):p 823-831, July 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001360>
32. Busti, Fabiana, Giacomo Marchi, Sara Ugolini, Annalisa Castagna, and Domenico Girelli. 2018. “Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy” *Pharmaceuticals* 11, no. 4: 94. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph11040094>
33. Calleja JL, Delgado S, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán Á et al (2016) Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Color Dis* 31(3):543–551. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2461-x>
34. Cancer.Net. Colorectal cancer: statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics-2022>.
35. Chardalias L, Papaconstantinou I, Gklavas A, Politou M, Theodosopoulos T. Iron Deficiency Anemia in Colorectal Cancer Patients: Is Preoperative Intravenous Iron Infusion Indicated? A Narrative Review of the Literature. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2023 Mar-Apr;3(2):163-168. DOI: 10.21873/cdp.10196. PMID: 36875314; PMCID: PMC9949551.
36. Christodoulakis M, Tsiftsis DD, Hellenic Surgical Oncology Perioperative EPO Study Group. Preoperative epoetin alfa in colorectal surgery: a

- randomized, controlled study. *Annals of Surgical Oncology*. 2005 Sep;12(9):718-725. DOI: <https://doi.org/10.1245/aso.2005.06.031>. PMID: 16052276.
- 37.Cohen, Benjamin. “Anemia.” *Handbook of Outpatient Medicine*. Cham: Springer International Publishing, 2023. 355-389.
- 38.Cuéllar-Guzmán, L. F., & Brito-Baños, C. (2017). Anemia and perioperative blood transfusion in patients with colorectal cancer. *Gaceta Mexicana de Oncologia*, 16(6), 6.
- 39.Dai W, Li Y, Meng X, Cai S, Li Q, Cai G. Does tumor size have its prognostic role in colorectal cancer? Re-evaluating its value in colorectal adenocarcinoma with different macroscopic growth pattern. *Int J Surg*. 2017;45:105–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2017.07.100>
- 40.Demb J, Liu L, Murphy CC, et al. Young-onset colorectal cancer risk among individuals with iron-deficiency anaemia and haematochezia. *Gut* 2021;70:1529–1537. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.038>
- 41.Deng, Y., Weng, M. & zhang, J. Preoperative anemia and long-term survival in patients undergoing colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg Onc* 21, 122 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03005-w>
- 42.Dunne, J. R., Malone, D., Tracy, J. K., Gannon, C., & Napolitano, L. M. (2002). Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *Journal of Surgical Research*, 102(2), 237-244. DOI: <https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6330>
- 43.Edna, T., Karlsen, V., Jullumstrø, E. & Lydersen, S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology*. 59, 713–6 (2012).
- 44.El Ghouayel, Maya, et al. “Surgical Outcomes in Patients With Preoperative Anemia Undergoing Colectomy for Colon Cancer.” *Journal*

- of Surgical Research 273 (2022): 218-225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2021/12/030>.
45. Evaluation of clinical use of intravenous iron: Utilization, efficacy, and safety in the management of cancer and chemotherapy-induced anemia in GI oncology. Leila Rostamnjad, Houry Leblebian, Jennifer Falb, Meghan Dolan, Karen A. Sommer, and Nadine Jackson McCleary. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:28_suppl, 359-359
46. Feng, S., Greenberg, J., Moloo, H. et al. Hospital cost associated with anemia in elective colorectal surgery: a historical cohort study. *Can J Anesth/J Can Anesth* 66, 877–885 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01379-8>
47. Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021;325:1965–77.
48. Gang Tang, Linyu Zhang, Wang Huang & Zhengqiang Wei (2022) Iron Supplementation Effectively Ameliorates Anemia and Reduces the Need for Blood Transfusion in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery: A Meta-Analysis, *Nutrition and Cancer*, 74:7, 2303-2312, DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2014900>
49. Ge JN, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Gu YC. [Comprehensive analysis of relevant factors on colorectal cancer-related anemia]. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2011 Oct;33(5):549-554. PMID: 22338141.
50. Gilbert, Richard W.D. M.D.1; Zwiep, Terry M.D.2; Greenberg, Joshua M.D.3; Lenet, Tori M.D.1; Touchie, Donna L. R.N., M.H.S.4; Perelman, Iris M.Sc.5; Musselman, Reilly M.D.6; Williams, Lara M.D.6; Raiche, Isabelle M.D.6; McIsaac, Daniel I. M.D.7; Thavorn, Kednapa Ph.D.8; Fergusson, Dean Ph.D.9; Moloo, Husein M.D., M.Sc., M.P.H.10. Outcomes of Patients Undergoing Elective Bowel Resection Before and

- After Implementation of an Anemia Screening and Treatment Program. *Diseases of the Colon & Rectum* 65(11): p 1381-1390, November 2022. | DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002488>
51. Glover, M., Mansoor, E., Panhwar, M. et al. Epidemiology of Colorectal Cancer in Average Risk Adults 20–39 Years of Age: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci* 64, 3602–3609 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05690-8>
52. Gómez-Ramirez, S., Jericó, C., & Muñoz, M. (2019). Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology. *Transfusion and Apheresis Science*, 58(4), 369-374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.011>
53. Gunnar Birgegård, Matti S. Aapro, Carsten Bokemeyer, Mario Dicato, Peter Drings, Javier Hornedo, Maciej Krzakowski, Heinz Ludwig, Sergio Pecorelli, Hans-Joachim Schmoll, Maurice Schneider, Dirk Schrijvers, Daniel Shasha, Simon van Biesen; Cancer-Related Anemia: Pathogenesis, Prevalence and Treatment. *Oncology* 1 April 2005; 68 (Suppl. 1): 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000083128>
54. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M et al (2019) Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations: 2018. *World J Surg* 43:659–695. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4844-y>
55. Gvirtzman, R., Livovsky, D.M., Tahover, E. et al. Anemia can predict the prognosis of colorectal cancer in the pre-operative stage: a retrospective analysis. *World J Surg Onc* 19, 341 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02452-7>
56. Hairong Xu, Lanfang Xu, John H Page, Kim Cannavale, Olivia Sattayapiwat, Roberto Rodriguez & Chun Chao (2016) Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy,

- 2010–2013, *Clinical Epidemiology*, 8:, 61-71, DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S89480>
57. Hardy, PY., Degesve, M., Joris, J. et al. Impact of Preoperative Anemia on Outcomes of Enhanced Recovery Program After Colorectal Surgery: A Monocentric Retrospective Study. *World J Surg* 45, 2326–2336 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06161-w>
58. Syvak, LA ., Goryainova, NV., Kucher, OV ., Derpak, YuYu ., Moroz, HI., *Anemia in neoplastic disease: hematology & blood transfusion: interdepartmental collection*, 42, 2023 (285-296). DOI: <https://doi.org/10.33741/0435-1991.42.22>
59. Hermann Brenner, Lina Jansen, Alexis Ulrich, Jenny Chang-Claude, Michael Hoffmeister Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9412>
60. Jens-Uwe Blohmer, Jürgen Dunst, Louis Harrison, Patrick Johnston, David Khayat, Heinz Ludwig, Mary O’Brien, Simon van Belle, Peter Vaupel; Cancer-Related Anemia: Biological Findings, Clinical Implications and Impact on Quality of Life. *Oncology* 1 April 2005; 68 (Suppl. 1): 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1159/000083129>
61. Jerry L. Spivak and others, Anemia Management in Oncology and Hematology, *The Oncologist*, Volume 14, Issue S1, September 2009, Pages 43–56. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S1-43>
62. Jocić, M., Arsenijević, N., Gajović, N., Jurišević, M., Jovanović, I., Jovanović, M., ... & Jovanović, M. (2022). Anemia of inflammation in patients with colorectal cancer: Correlation with interleukin-1, interleukin-33 and galectin-1. *Journal of Medical Biochemistry*, 41(1), 79-90. DOI: <https://doi.org/10.5937/jomb0-30135>
63. Josa, Valeria, et al. “Relationship of postoperative thrombocytosis and survival of patients with colorectal cancer.” *International Journal of Surgery* 18 (2015): 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.03.005>

64. Kalra, S.K., Thilagar, B., Khambaty, M. et al. Post-operative Anemia After Major Surgery: a Brief Review. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 9, 89–95 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s40138-021-00232-x>
65. Kam, P.MH., Chu, C.WH., Chan, E.MY. et al. Use of intravenous iron therapy in colorectal cancer patient with iron deficiency anemia: a propensity-score matched study. *Int J Colorectal Dis* 35, 521–527 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03508-y>
66. Kenar, G., Köksoy, E.B., Ürün, Y. et al. Prevalence, etiology and risk factors of anemia in patients with newly diagnosed cancer. *Support Care Cancer* 28, 5235–5242 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05336-w>
67. Kougias P, Sharath S, Mi Z, Biswas K, Mills JL. Effect of postoperative permissive anemia and cardiovascular risk status on outcomes after major general and vascular surgery operative interventions. *Ann Surg.* 2019;270:602–11.
68. Kristin K. Alexiusdottir, Pall Helgi Möller, Petur Snaebjornsson, Larus Jonasson, Elinborg J. Olafsdottir, Einar Stefan Björnsson, Laufey Tryggvadottir & Jon G. Jonasson (2012) Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47:7, 795-801, DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.672589>
69. Kwon HY, Kim BR, Kim YW (2019) Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 26(3):e357–e366. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.26.4983>
70. Lakkasani, Saraswathi MD¹; Shah, Mehul MD; Grewal, Navjot Kaur MD; Stylman, Jay MD; Mandapati, Sanjana Reddy MD; Reddy, Mahidhar MD; Mahasamudram, Jaydeep MD. S2248 Multiple Synchronous Lesions of Colon Cancer Presenting as Severe Anemia. *The American Journal of*

- Gastroenterology 117(10S):p e1517-e1518, October 2022. DOI: <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000865632.48507.06>
- 71.Laso-Morales, M., Jericó, C., Gómez-Ramírez, S., Castellví, J., Viso, L., Roig-Martínez, I., Pontes, C. and Muñoz, M. (2017), Preoperative management of colorectal cancer–induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort. *Transfusion*, 57: 3040-3048. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.14278>
- 72.Lebovic, D. (2018). Anemia in Malignancy. In: Provenzano, R., Lerma, E., Szczech, L. (eds) *Management of Anemia*. Springer, New York, NY. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7360-6_9
- 73.Levesque, K., Delahaye, D., & Caranhac, G. (2017). Cost Savings of Perioperative Anemia Treatment with Ferric Carboxymaltose In Colorectal Cancer Surgery Patients. *Value in Health*, 20(9), A557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.897>
- 74.Lin, Yulia. “Preoperative anemia-screening clinics.” *Hematology* 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2019.1 (2019): 570-576. DOI: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000061>
- 75.Lipato, Thokozeni M.D.; Nelson, Douglas M.D.; Murdoch, Maureen M.D. Ph.d.; Bond, John M.D.; Ewing, Stephen M.D.; Sawhney, Mandeep M.D.*. Serum ferritin accurately predicts need for colonoscopy in patients with anemia: 1015. *American Journal of Gastroenterology* 990:p S334, October 2004.
- 76.Liu, L., Liu, L., Liang, L. C., Zhu, Z. Q., Wan, X., Dai, H. B., & Huang, Q. (2018). Impact of preoperative anemia on perioperative outcomes in patients undergoing elective colorectal surgery. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2417028>
- 77.Lynch, K. T., & Hassinger, T. E. (2023). Preoperative Identification and Management of Anemia in the Colorectal Surgery Patient. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1760868>

78. Majeed, T., Chauhan, M. N., Allan, J., & Magee, C. (2019). Establishing Absolute Iron Deficiency Anemia before Referring Patients to Colorectal Fast Track Clinics Can Help to Increase the Diagnostic Yield of the Bowel Cancer Screening Programme. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(11), 2199.
79. Manuel Muñoz, Susana Gómez-Ramírez, Elisa Martín-Montañez, Michael Auerbach Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.1972>
80. Memon, N., McCabe, K., & Naqvi, I. (2020). Iron Deficiency Anemia Unmasking Diagnosis of Colorectal Carcinoma. In A33. Asthma allergy and immunology cases (pp. A1347-A1347). American Thoracic Society. DOI: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A1347
81. Metges, J. P., Crumbach, J. P., Petran, D., Boulanger, V., Stamerra, O., Desramé, J., ... & Boschetti, G. (2015). Management of chemotherapy-induced anemia (CIA) with biosimilar epoetin alfa (Binocrit) in patients with colorectal cancer (CC): An interim analysis of an ongoing French national observational study (The OncoBOS study).
82. Miles, L. F., Cata, J. P., & Burbury, K. L. (2023). Anemia, Thrombosis, Transfusion Therapy, and Cancer Outcomes. In *Perioperative Care of the Cancer Patient* (pp. 93-104). Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-69584-8.00008-6>
83. Milovanovic, T., Dragasevic, S., Nikolic, A. N., Markovic, A. P., Lalošević, M. S., Popovic, D. D., & Krstic, M. N. (2022). Anemia as a Problem: GP Approach. *Digestive Diseases*, 40(3), 370-375. DOI: <https://doi.org/10.1159/000517579>
84. Monk, T.G. Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients. *Crit Care* 8 (Suppl 2), S45 (2004). DOI: <https://doi.org/10.1186/cc2824>

85. Moon, T., Smith, A., Pak, T. et al. Preoperative Anemia Treatment with Intravenous Iron Therapy in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review. *Adv Ther* 38, 1447–1469 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01628-7>
86. Mörner, Malin E. M. MD; Gunnarsson, Ulf PhD; Jestin, Pia PhD; Svanfeldt, Monika PhD. The Importance of Blood Loss During Colon Cancer Surgery for Long-Term Survival: An Epidemiological Study Based on a Population Based Register. *Annals of Surgery* 255(6):p 1126-1128, June 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182512df0>
87. Naço, M.; Gani, H.; Mandi, A.; Lluçaj, A.; Kodra, N.; Prifti, P.. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) and intravenous iron for treatment of postoperative anemia in colorectal surgery: 6AP3-1. *European Journal of Anaesthesiology* 29(0):p 97, June 2012.
88. Napolitano, L. M. (2005). Perioperative anemia. *Surgical Clinics*, 85(6), 1215-1227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2005.10.012>
89. Neef, Vanessa; Choorapoikayil, Sumaa; Piekarski, Floriana; Schlesinger, Tobias; Meybohm, Patrick; Zacharowski, Kaia. Current concepts in the evaluation and management of preoperative anemia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 34(3):p 352-356, June 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000979>
90. Network NCC. NCCN guidelines: colorectal cancer screening Version 2.2021. <https://www.nccn.org/>. 2021.
91. Nicholas J. Talley, MB, PhD, Christopher G. Chute, MD, David E. Larson, MD, Robert Epstein, MD, MS, Eva G. Lydick, PhD, L. Joseph Melton III, MDRisk for Colorectal Adenocarcinoma in Pernicious Anemia A Population-Based Cohort Study. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-9-738>
92. Novelli IR, Araújo BAD, Grandisoli LF, Furtado ECG, Aguchiku EKN, Bertocco MCG, et al. Nutritional counseling protocol for colorectal cancer

- patients after surgery improves outcome. *Nutr Cancer*. 2020;73(11-12):2278–86.
93. Oh, Y. J., Pyo, D. H., Shin, J. K., Park, Y. A., Huh, J. W., Kim, H. C., ... & Cho, Y. B. (2020). Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with acute post-operative anemia after colorectal cancer surgery. *Surgical Metabolism and Nutrition*, 11(2), 61-65. DOI: <https://doi.org/10.18858/smn.2020.11.2.61>
94. Phipps O, Brookes MJ, Al-Hassi HO. [Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer](#). *Nutr Rev* 2021; 79 (01) 88-97
95. Ploug M, Kroijer R, Qvist N, Knudsen T. Preoperative intravenous iron treatment in colorectal cancer: experience from clinical practice. *J Surg Res*. 2022;277:37–43.
96. Ploug M, Kroijer R, Qvist N, Lindahl CH, Knudsen T. [Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations](#). DOI: *Colorectal Dis* 2021; 23 (04) 853-859
97. Quinn EM, Meland E, McGinn S, Anderson JH (2017) Correction of iron-deficiency anaemia in colorectal surgery reduces perioperative transfusion rates: a before and after study. *Int J Surg* 38:1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.12.029>
98. Quinn, Edel Marie (2016). Introduction of a Preoperative Protocol for Management of Iron-Deficiency Anemia in Patients undergoing Elective Colorectal Surgery. Royal College of Surgeons in Ireland. Thesis. DOI: <https://doi.org/10.25419/rcsi.10810532.v1>
99. Reudink, Muriël, et al. “Evaluating the longitudinal effect of colorectal surgery on health-related quality of life in patients with colorectal cancer.” *Journal of surgical oncology* 125.2 (2022): 217-226. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.26685>
100. Rex, D. K., Boland, C. R., Dominitz, J. A., Giardiello, F. M., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., ... & Robertson, D. J. (2017). Colorectal

- cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 153(1), 307-323. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.013>
101. Richards T, Baikady RR, Clevenger B et al (2020) Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 396:1353–1361. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31539-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31539-7)
102. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R et al (2019) Association between use of enhanced recovery after surgery protocol and postoperative complications in colorectal surgery: the postoperative outcomes within enhanced recovery after surgery protocol (POWER) study. *JAMA Surg* 154:725736. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.0995>
103. Ristescu, I., Pintilie, G., Filip, D., Jitca, M., Fecheta, R., Florescu, I., ... & Grigoraş, I. (2019). Perioperative anemia and transfusion in colorectal cancer patients. *Chirurgia (Bucur)*, 114(2), 234-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.114.2.234>
104. Sadahiro, S., Suzuki, T., Tokunaga, N. et al. Anemia in patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol* 33, 488–494 (1998). DOI: <https://doi.org/10.1007/s005350050120>
105. Sangara Narayanan Narayanasamy and others, EP.TU.269 Management of preoperative anemia with Iron Therapy in colorectal cancer patients- a Systematic Review and Meta-Analysis, *British Journal of Surgery*, Volume 108, Issue Supplement_7, October 2021, znab311.034. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjs/znab311.034>
106. Sonoda, Kento. “Iron deficiency anemia: guidelines from the American gastroenterological association.” *American Family Physician* 104.2 (2021): 211-212.

107. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49.
108. Susana Gómez-Ramírez , Elvira Bisbe , Aryeh Shander , Donat R Spahn , Manuel Muñoz Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496965>
109. Tokunaga R, Nakagawa S, Miyamoto Y, Ohuchi M, Izumi D, Kosumi K, et al. The impact of preoperative anaemia and anaemic subtype on patient outcome in colorectal cancer. *Color Dis.* 2019;21(1):100–9.
110. Väyrynen, J.P., Tuomisto, A., Väyrynen, S.A. et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep* 8, 1126 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19572-y>
111. Vollenbroek, C. L. T. (2022). Anemia is a preoperative risk factor for developing complications, predicting the need of prehabilitation in colorectal cancer patients (Bachelor’s thesis, University of Twente).
112. Wei YS, Hong CY, Zhao CX, et al. [Clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer patients with preoperative cancer-related anemia]. *Zhonghua wei Chang wai ke za zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2012 Apr;15(4):385-387. PMID: 22539388.
113. Weinberg, E. D. (1999). Iron therapy and cancer. *Kidney International*, 55, S131-S134. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.055Suppl.69131.x>
114. Weller D, Menon U, Zalounina Falborg A, Jensen H, Barisic A, Knudsen AK, et al. Diagnostic routes and time intervals for patients with colorectal cancer in 10 international jurisdictions; Findings from a cross-sectional study from the International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP). *BMJ Open.* 2018;8(11):1–18.

115. Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, Borstlap W, Jeekel J, Zwaginga JJ et al (2018) Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study: IV iron in colorectal cancer patients. *Transfusion* 58(3):795–803. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.14456>
116. Wilson MJ, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, Zwaginga JJ (2018) Iron therapy as treatment of anemia: a potentially detrimental and hazardous strategy in colorectal cancer patients. *Med Hypotheses* 110:110–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.011>
117. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017;26(1):96–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.01.005>.
118. Wu, H. L., Tai, Y. H., Lin, S. P., Chan, M. Y., Chen, H. H., & Chang, K. Y. (2018). The impact of blood transfusion on recurrence and mortality following colorectal cancer resection: a propensity score analysis of 4,030 patients. *Scientific reports*, 8(1), 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31662-5>
119. Xenos, Eleftherios S., H. David Vargas, and Daniel L. Davenport. “Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection.” *Thrombosis research* 129.5 (2012): 568-572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.047>
120. Yu, J. C., Ge, J. N., Tang, Y., Wu, J. X., Xiao, G., Yu, B., ... & Ma, Z. Q. (2011). Multicenter cross-sectional study of anemia in patients with gastric and colorectal cancer before and after the operation. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese Journal of Surgery]*, 49(1), 53-56.
121. Zhabina, Albina S., et al. "Prevalence of iron deficiency anemia in patients with metastatic colorectal cancer." *Almanac of Clinical Medicine* 50.1 (2022): 65-70

122. Zhao, F., Wang, Y., Liu, L., Bian, M. “Erythropoietin for cancer-associated malignant anemia: A meta-analysis”. *Molecular and Clinical Oncology* 6.6 (2017): 925-930. DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1254>
123. Zheng Liu and others, Joint effect of pre-operative anemia and perioperative blood transfusion on outcomes of colon-cancer patients undergoing colectomy, *Gastroenterology Report*, Volume 8, Issue 2, April 2020, Pages 151–157, DOI: <https://doi.org/10.1093/gastro/goz033>