**Шевченко Олександр Миколайович. Гематологічні механізми хронізації запалення : дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Харківський держ. медичний ун-т. - Х., 2005.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Шевченко О.М. Гематологічні механізми хронізації запалення. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2005.  Дисертація присвячена вивченню клітинних і гуморальних гематологічних механізмів хронізації запалення, обґрунтуванню застосування гемомодуляторів для профілактики та лікування хронічного запалення. У роботі використано гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, гематологічні, імуноферментні, клініко-лабораторні, функціональні, статистичні методи дослідження.  У результаті проведеного дослідження встановлено, що хронічне запалення характеризується недостатністю, порівняно з гострим, клітинних реакцій системи крові, починаючи з нейтрофільної. При персистенції флогогену й переході гострого запалення в хронічне спочатку нейтрофільна реакція компенсаторно підсилюється, відсуваються макрофагальна й фібробластична і підсилюється Т-лімфоцитарна реакції. При подальшій хронізації запалення через неможливість елімінації флогогену збільшується макрофагальна реакція, слабшає нейтрофільна. Знижується нейтрофільна інфільтрація, до повного її зникнення при запаленні типу ад’ювантного артриту, нейтропоез. Спостерігається також функціональна недостатність клітин, про що свідчить зниження адгезивності лейкоцитів у цілому (CD54), нейтрофільних гранулоцитів (CD44) у вогнищі, функціональної активності лейкоцитів периферичної крові, за маркерними ферментами. Порушуються інші клітинні реакції. З перебігом хронічного запалення через неможливість елімінації флогогену недостатність клітинних реакцій системи крові зростає, знижується активність моноцитів - макрофагів. З іншого боку, при хронічному запаленні значно зростає потреба в КСФ для підтримання клітинних реакцій і з часом, у зв’язку зі зниженням їх продукції, виникає їх нестача.  Застосування рекомбінантного людського Г-КСФ нейпогену на додаток до базової терапії при загостренні хронічного вторинного рецидивуючого пієлонефриту в дітей з рефрактерністю до терапії, яка проводилася раніше, дозволяє досягти швидкої, повної й тривалої клініко-лабораторної ремісії захворювання. Механізми протизапальної дії нейпогену вбирають збільшення кількості функціонально активних нейтрофілів у крові, посилення киснезалежних і кисненезалежних механізмів їхньої мікробіцидної активності. | |
| |  | | --- | | У дисертації подано теоретичне узагальнення й нове розв`язання актуальної наукової проблеми – гематологічних механізмів хронізації запалення, обґрунтування застосування гемомодуляторів для профілактики та лікування хронічного запалення.  1. Хронізація запалення первинно характеризується більш значною тривалістю нейтрофільної та посиленням лімфоцитарної інфільтрації, відстроченням макрофагальної та фібробластичної реакцій. У міру подальшого розвитку хронічного запалення, нейтрофільна реакція стає менш інтенсивною, а макрофагальна – більш інтенсивною. Характерними є повторні лімфоцитарна, макрофагальна та фібробластична реакції; при цьому лімфоцитарна інфільтрація передує макрофагальній та фібробластичній реакціям. Хронізація запалення пов’язана з посиленим залученням Т-клітин.  2. У міру хронізації запалення значно знижується експресія у вогнищі CD54-, а особливо CD44- антигенів, стає інтенсивнішою експресія CD11с -, CD31- та CD61-антигенів. При цьому немає повного паралелізму з динамікою кількості відповідних клітин, що свідчить також про зміни функціональної активності клітин.  3. Хронізація запалення первинно пов’язана з більш раннім перерозподільним зменшенням кількості клітин у кістковому мозку та їх відновленням за рахунок активації гемопоезу. Спостерігаються повторні активація гемопоезу та вихід лейкоцитів у кров. У міру подальшого розвитку хронічного запалення залучення кісткового мозку стає менш вираженим, знижується інтенсивність гранулоцитопоезу та підвищується інтенсивність моно- та лімфопоезу.  4. Для хронізації запалення характерні фазні зміни CD-позитивності в кістковому мозку, більше підвищення в ранні терміни (до 5-ї доби) та менше – у більш пізні терміни кількості CD43+- та CD11b+-клітин, підвищення кількості CD11c+-, CD3+-, CD4+-, CD25+-, CD45RA+-клітин, менше виражене зниження числа CD71+-, CD61+-клітин. З подальшим розвитком хронічного запалення кількість CD43+-, CD11b+-, CD11с+-, CD3+-, CD4+-, CD25+-клітин збільшується меншою мірою, CD45RA+ – зменшується.  5. Хронізація запалення первинно характеризується менш вираженим лейкоцитозом, повторною тривалою лейкопенією, зниженням активності нейтрофілів та лімфоцитів та підвищенням активності моноцитів крові. При подальшому розвитку хронічного запалення відбувається зниження активності нейтрофілів, моноцитів і підвищення активності лімфоцитів.  6. Для хронічного запалення характерне посилене споживання КСФ і підвищена їх продукція, зрушення в збільшенні концентрації Г-КСФ у крові на більш пізній термін, високий вміст ГМ-КСФ із самого початку запалення, фазність у змінах вмісту КСФ, що збігається з особливостями лейкоцитарної інфільтрації та активації гемопоезу. Таким чином, КСФ можуть бути маркерами клітинних гематологічних реакцій при запаленні.  7. З огляду на те, що вміст КСФ у крові залежить від перебігу та етіології запалення, їхнє визначення можна використати для ранньої діагностики хронізації гострого запалення, а також для диференціації такого, що хронізується, й хронічного, імунного й неімунного запалення. Діагностичним критерієм хронізації запалення є також співвідношення між Г-КСФ і ГМ-КСФ, інформативність якого вірогідно значуща в періоді стихання / трансформації гострого запалення.  8. У цілому хронічне запалення характеризується недостатньою вираженістю, порівняно з гострим, клітинних реакцій системи крові, насамперед, нейтрофільної – зниженням нейтрофільної інфільтрації, нейтропоезу, функціональної активності нейтрофілів; порушенням інших клітинних реакцій. Упродовж хронічного запалення недостатність клітинних реакцій системи крові зростає, знижується активність моноцитів – макрофагів. З іншого боку, при хронічному запаленні значно зростає потреба в КСФ і, таким чином, згодом виникає їхня нестача.  9. Застосування рекомбінантного людського Г-КСФ нейпогену додатково до базисної терапії при загостренні хронічного вторинного рецидивуючого пієлонефриту в дітей з рефрактерністю до терапії, яка проводилася раніше, дозволяє досягти швидкої, повної й тривалої клініко-лабораторної ремісії захворювання. Механізми протизапальної дії нейпогену вбирають збільшення кількості функціонально активних нейтрофілів у крові, посилення киснезалежних і кисненезалежних механізмів їх мікробіцидної активності. | |