**Поночевна Олена Вікторівна. Патогенетична характеристика і корекція порушень гемостазу у дітей, хворих на гострі лейкемії, в умовах інтенсивної хіміотерапії : Дис... канд. наук: 14.01.31 – 2005**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | ***Поночевна О.В****. Патогенетична характеристика і корекція порушень гемостазу у дітей, хворих на гострі лейкемії, в умовах інтенсивної хіміотерапії. – Рукопис.*  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія, медичні науки. – Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Київ, 2004.  Дисертація присвячена вивченню закономірностей і механізмів функціонування системи гемостазу у дітей, хворих на гострі лейкемії, в умовах інтенсивної хіміотерапії.  Сучасні протоколи інтенсивної хіміотерапіїгострих лейкемій у дітей сприяють значному поліпшенню результатів лікування і досягненню повної ремісії. Разом з цим, при застосуванні ХТ відбуваються значні системні ускладнення, серед яких тромбогеморагічні є найбільш загрозливими. Дослідження в цьому напрямку є надзвичайно актуальними в фундаментальному і прикладному відношеннях.  При виконанні дослідження у вихідному стані обстежено 100 дітей з верифікованим діагнозом “Гостра лейкемія”: 40 дітей з діагнозом ГМЛ, 40 – ГЛЛ, 20 – рецидив ГЛЛ, 50 - в умовах інтенсивної хіміотерапії за протоколами, відповідно нозологічній формі. На основі системного підходу, за допомогою обґрунтованого алгоритму досліджень для діагностики системи гемостазу, який визначає об’єм досліджень, виділення етапів контролю, особливості інтерпретації даних; здійснена патогенетична характеристика функціонального стану системи гемостазу у дітей, хворих на гострі лейкемії; описані клінічні синдроми і патогенетичні варіанти тромбогеморагічних ускладнень і порушень гемостазу з визначенням пошкодження різних ланок гемостазу.  Отримані результати, обґрунтування і висновки створюють підґрунтя для теоретичних узагальнень щодо функціонування системи гемостазу при лейкеміях і розробки програми супроводжуючого лікування при застосуванні інтенсивної хіміотерапії. | |
| |  | | --- | | 1. В дисертації здійснено цілеспрямоване дослідження, присвячене вивченню закономірностей і механізмів порушень системи гемостазу у дітей, хворих на гострі лейкемії, патогенетичній характеристиці функціонування судинно-тромбоцитарної, коагуляційної, антикоагулянтної і фібринолітичної ланок системи гемостазу, обґрунтуванню адекватного діагностичного алгоритму і удосконаленню методів корекції порушень гемостазу в умовах інтенсивної хіміотерапії. 2. При ГМЛ у дітей ініціально визначаються поєднані порушення всіх ланок системи гемостазу: тромбоцитопенія і функціональна тромбоцитопатія, пригнічення коагуляційного гемостазу, підвищення антикоагулянтної і зниження фібринолітичної активності; переважними порушеннями являються гіпокоагуляція і геморагічний синдром. 3. В умовах інтенсивної хіміотерапії ГМЛ у дітей розвиваються багатофакторні порушення гемостазу:   - на етапі індукції – пошкодження судинно-тромбоцитарної ланки і плазмова гіперкоагуляція; тромбогеморагічний синдром і латентний синдром ДВЗ;  - на етапі консолідації – пошкодження судинно-тромбоцитарної ланки і плазмова гіпокоагуляція; переважно геморагічний синдром і латентний синдром ДВЗ;  - на этапі інтенсифікації - функціональна тромбоцитопатія, порушення зовнішнього і внутрішнього механізмів коагуляції, зниження антикоагулянтної і фібринолітичної активності, незавершений фібриногеноліз, дисоціація в работі окремих ланок системи, які послідовно реалізуються відносною гіперкоагуляцією і синдромом ДВЗ, а потім гіпокоагуляцією і синдромом ДВЗ.   1. При ГЛЛ у дітей ініціально визначаються схильність до гіпокоагуляції і клінічні прояви геморагічного синдрому, в походженні якого беруть участь принаймні два механізми: тромбоцитопенія і збільшення активності антикоагулянтної системи. 2. В умовах інтенсивної хіміотерапії ГЛЛ у дітей основні порушення системи гемостазу проявляються:   - на Протоколі I – відносним збільшенням прокоагулянтних і зниженням антикоагулянтних активностей крові, тенденцією до розвитку гіперкоагуляції і синдрому ДВЗ;  - на Протоколі II – гіпофібриногенемією з ризиком розвитку кровотеч, пригніченням антикоагулянтної і фібринолітичної активностей крові, наявністю ФВ і РФМК – синдромом ДВЗ в фазі гіпокоагуляції; на виході з протоколу II визначається тенденція до відновлення гемостатичного потенціалу крові.   1. При рецидиві ГЛЛ у дітей у вихідному стані в цілому визначається нормальний гемостатичний потенціал крові.   В умовах інтенсивної хіміотерапії рецидивів ГЛЛ основні порушення системи гемостазу проявляються:  на блоках індукційної ХТ – обумовлена гіпофібриногенемією і тромбоцитопенією гіпокоагуляція; порушеннями гемостазу системного характеру, які можуть ускладнюватися синдромом ДВЗ, геморагічними інсультами і інфарктами органів;  на протирецидивному блоці R1 – стійким гіпокоагуляційним синдромом і передумовами можливих геморагічних ускладнень;  на подальших протирецидивних блоках – відносним відновленням нормального гемостатичного потенціалу крові, яке поєднується з клінічною ремісією захворювання.   1. Механізми порушень системи гемостазу при ГЛ у дітей визначаються дією факторів лейкемічного процесу, пошкоджуючою дією на різні ланки гемостазу препаратів інтенсивної ХТ (L-аспарагіназа та ін.), циторедукцією і цитолізом, виходом в циркуляцію у великих кількостях біологічно активних речовин, ефектами керованої гемодилюції, замісної корекції (плазма, тромбоконцентрат) і препаратів, застосованих у терапії супроводження. 2. Застосовані в умовах інтенсивної ХТ методи і засоби корекції порушень гемостазу можуть бути, на наш погляд, розподілені на ад’ювантні, замісні (патогенетичні), фармакологічні. Ад’ювантні методи – керована гемодилюція і форсований діурез; профілактика і терапія ускладнень (в першу чергу – інфекційних); замісні методи (які мають пряму патогенетичну дію) – застосування плазми, тромбоконцентрату, препаратів крові; фармакологічні методи – застосування вікасолу, ATRA, інгібіторів протеолізу. Всі засоби і препарати для корекції гемостазу слід застосовувати з урахуванням реактивності організму (імунної відповіді), кліренсу і фармакодинаміки ХТ, правильного розрахунку необхідної дози препаратів. | |