

to the suspension of nuclear-containing cells of unfrozen umbilical blood has a positive impact on the safety of cells, reduces the activity of lipid peroxidation.

Key words: cryopreservation, umbilical blood, nuclear-containing cells, colony-forming units of granulocyte-macrophageal hemopoietic cells-progenitors, lipid peroxidation.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

А.Л. Косаковський, В.В. Сегал, В.О. Шатець, О.П. Мощич

ВПЛИВ ЦИТОСТАТИКІВ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ НОСА ПРИ ЛІКУВАННІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

Вступ. У дітей з онкогематологічними захворюваннями, інтактна слизова оболонка носа та біляносових пазух чутлива до дії цитостатиків і є схильною до розвитку мукозиту.

Мета. Визначення частоти мукозитів у хворих з онкогематологічними захворюваннями в дитячому віці та підвищення ефективності їх лікування.

Матеріал та методи. Під нашим спостереженням перебувало 45 пацієнтів онкогематологічного відділення у віці від 6 до 18 років, яким проводилась хіміотерапія. Назальні мукозити різного ступеня виявляються майже у 90% дітей.

Результати. Назальні мукозити різного ступеня вираженості виявлялися у 40(88,9%) дітей, що отримували цитостатичну терапію. З I ступенем назального мукозиту було 18 дітей, з II - 11, з III - 5, з IV - 6. Виникнення мукозиту частіше мало місце у дітей, що отримували тривалий курс хіміотерапії. Лікування назального мукозиту проводили у відповідності до ступеня важкості.

Висновки. За даними наших досліджень, назальний мукозит є частим (88,9%) ускладненням цитостатичної терапії у онкогематологічних хворих. В більшості випадків спостерігався назальний мукозит I (45%) та II (27,5%) ступеня, рідше III (12,5%) та IV (15%) ступеня тяжкості, але завжди існує загроза розвитку спонтанних носових кровотеч, інфекційних, внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних ускладнень. Стан слизової оболонки носа, наявність і важкість мукозиту відіграють важливу роль у виникненні та розвитку носових кровотеч під час проведення хіміотерапії у дітей.

Ключові слова: онкогематологічні захворювання, назальний мукозит, діти, лікування.

ВСТУП

Здійснення системного медикаментозного лікування при онкогематологічних захворюваннях супроводжується не тільки очікуваним терапевтичним ефектом, а й розвитком небажаних ефектів з боку різних органів і систем. Пов'язано це з відсутністю специфічності дії цитостатиків, що блокують мітотичну активність клітин, однаковою мірою як пухлинних, так і здорових.

Одним з видів ускладнення є розвиток мукозиту - запальної реакції, яка виникає при лікуванні злоякісних пухлин внаслідок ушкодження проліферуючих епітеліальних клітин, найчастіше ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту, що призводить до утворення виразок на слизових оболонках та розвитку інфекційних ускладнень [1].

За даними літератури [2, 3], та власного досвіду лікування ЛОР-патології у дітей з онкогематологічними захворюваннями, інтактна слизова оболонка носа та біляносових пазух чутлива до дії цитостатиків і є схильною до розвитку мукозиту, так званого «назального виразкового», «Nasal mucositis (ulcerative)».

Значні ерозивні дефекти слизової оболонки є причиною болю, кровотеч, є вхідними воротами для проникнення інфекції і подальшого розвитку інфекційних ускладнень. При враженні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту пацієнт потребує переходу на парентеральне харчування [1].

Мета. Визначення частоти мукозитів у хворих з онкогематологічними захворюваннями в дитячому віці та підвищення ефективності їх лікування.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Під час досліджень використовували наступну шкалу оцінки токсичності (тяжкості) мукозиту NCI CTC [4] (таблиця):

Таблиця

Шкала оцінки тяжкості мукозита

Ступінь важкості	Клінічні прояви
I	Гіперемія слизової оболонки
II	Поодинокі ерозії на слизовій оболонці
III	Численні ерозії, що зливаються між собою та легко кровоточать при мінімальній травмі
IV	Некроз тканин, спонтанні кровотечі, що загрожують життю

У дітей з онкогематологічною патологією в умовах Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» назальні мукозити різного ступеня виявляються майже у 90% дітей. Ушкодження слизової оболонки носа під впливом цитостатиків спричиняло патологічні стани ЛОР-органів (носові кровотечі, риносинусіти), ініціювало розвиток мікотичних уражень порожнини носа та приносових пазух, внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних ускладнень.

Механізм розвитку мукозита є наступним [5] (рис. 1):

- Ініціація: в результаті прямого впливу цитостатиків або променевої терапії на епітеліоцити і клітини підслизового шару відбувається вихід вільних кисневих радикалів (ROS), які безпосередньо пошкоджують клітини, тканини і кровоносні судини.
- Первинне пошкодження: ROS, впливаючи на клітини, викликають пошкодження ниток ДНК, що призводить до загибелі клітин. Активація ядерного фактора транскрипції (NF- κ B) у відповідь на ушкодження призводить до запуску цілого каскаду реакцій, що супроводжуються викидом прозапальних цитокінів, а саме TNF- α , IL-1, IL-6. Одночасно активуються і інші гени, приводячи до синтезу молекул адгезії, COX2 і подальшого ангиогенезу. У цій фазі знижується швидкість відновлення епітелію, що веде до атрофії слизової оболонки і підслизового шару.
- Вироблення і передача сигналів: активація фактора транскрипції - не єдиний шлях, що веде клітини до апоптозу, паралельно або послідовно з ним ROS активує керамідний шлях за рахунок ферментів сфінгомелінази і керамід-синтетази, що безпосередньо викликають апоптоз. Крім того, розпад фібронектину активує макрофаги і подальше вироблення

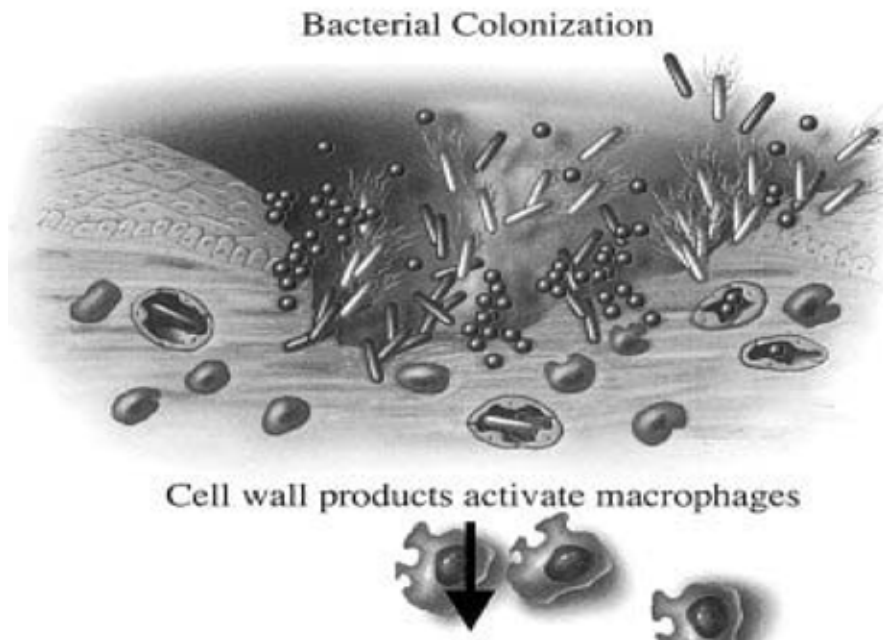


Рис. 2. Виразкова фаза uszkodження слизової оболонки

Найчастіше виявлялися назальні мукозити I ступеня важкості, які характеризувалися гіперемією слизової оболонки носа. Основні скарги: скудні слизові виділення з носа, відчуття закладеності носа, рідше сухість. При рентгенографії приносних пазух у таких пацієнтів спостерігався набряк слизової оболонки. Стан ЛОР-органів у таких пацієнтів не впливав на загальний стан, який визначався основним захворюванням та його лікуванням.

Лікування назального мукозиту I ступеня включало туалет порожнини носа (сольові розчини), нормалізацію функції слизової (муколітики та секретолітики). Місцево антибіотики не застосовували, з метою попередження резистентності мікрофлори, користувалися антисептиками, до яких у мікроорганізмів стійкість не формується [11].

При необхідності застосування антибіотиків віддавали перевагу системному введенню, відповідно чутливості мікрофлори.

Назальні мукозити II ступеня важкості, які могли бути як наслідком мукозиту I ступеня, так і первинним враженням, крім серозних виділень, характеризувалися кровоточивістю слизової оболонки з поодинокими ерозіями. Кровотечі були нечасті (1 епізод на 1-2 дні), нетривалі, об'єм геморагії незначний. По суті, це капілярна кровотеча, внаслідок uszkodження епітеліальних стовбурових клітин, зниження відновлення епітеліального шару новими клітинами, утворення ерозій слизової оболонки та стінки капілярів. Мукозит II ступеня, крім туалету носа, потребував застосування препаратів, що покращують репаративні процеси [10, 11].

Діти з мукозитами III ступеня важкості мали множинні ерозії передніх відділів слизової оболонки перегородки носа, передніх кінців нижніх носових раковин, проявлялися носовими кровоточками, досить інтенсивними і частими. Такі ураження потребували застосування гемостатичної терапії як системної, так і місцевої.

Місцево застосовували тампони «Meracel», тромбін (препарат природного тромбіну) та інші місцеві гемостатики (гемостатична губка з амбеном, гемостатична колагенова губка та ін.), які мають не тільки гемостатичну, а й антисептичну дію, сприяють регенерації тканин і загоєнню ран.

Мукозит III ступеня важкості також потребував місцевого застосування препаратів, що покращують регенеративні процеси в слизовій оболонці і сприяють її відновленню. Такі пацієнти отримували системну антибактеріальну та протигрибкову терапію. Місцево ж застосовували препарати, що не викликали резистентності мікрофлори.

Водночас, при веденні пацієнтів з назальними мукозитами і носовими кровоточками на тлі прийому цитостатиків, нами не було виявлено відповідності і синхронності між рівнем тромбоцитопенії і важкістю кровотечі.

Так, ми спостерігали пацієнта з рівнем тромбоцитів $30 \times 10^9/\text{л}$, у якого не було епізодів носових кровотеч, і пацієнта з носовими кровоточками на фоні рівня тромбоцитів $56\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$. Тобто саме стан слизової оболонки носа: наявність і важкість мукозита - має важливу роль у виникненні та розвитку носових кровотеч під час хіміотерапії.

Назальний мукозит IV ступеня зазвичай зустрічається рідко, розвивається на фоні вираженого імунодефіциту. Потребує інтенсивного місцевого та системного лікування – системної протимікробної, протигрибкової, протівірусної – в залежності від збудника – терапії, туалету носа, видалення некротизованих тканин, гемостатичної терапії, стимуляції репаративних процесів. Серед наших пацієнтів IV ступінь мала місце у 6-ти дітей.

ВИСНОВКИ

- За даними наших досліджень, назальний мукозит є частим (88,9%) ускладненням цитостатичної терапії у онкогематологічних хворих. В більшості випадків спостерігався назальний мукозит I (45%) та II (27,5%) ступеня, рідше III (12,5%) та IV (15%) ступеня тяжкості, але завжди існує загроза розвитку спонтанних носових кровотеч, інфекційних, внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних ускладнень.
- Стан слизової оболонки носа, наявність і важкість мукозиту відіграють важливу роль у виникненні та розвитку носових кровотеч під час проведення хіміотерапії у дітей.

Література

1. Cancer Institute NSW. Dental Department_Oral Health Care for Chemotherapy Patients. 2006.
2. Oncology Pharmacotherapy Rod Quilitz. Pharm. D. Cancer. Control Journal. September/October. 1995, 2 (5).
3. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes>
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE_3). Version 3.0. 12.12.2003.
5. Stephen T. Sonis, A Biological Approach to Mucositis. The Journal Of Supportive Oncology. January/February. 2004, 2 (1).
6. Barasch A., Peterson D.E. Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: Unanswered questions. Oral Oncol. 2003, 39 (2):.91-100.
7. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M., Keefe D. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004, 100 (9): 2026-2046.

8. Bloomer W.D., Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. New. Engl. J. Med. 1975, 293: 80-83.

9. Харченко В. В. Структурно-функциональные особенности различных зон слизистой оболочки полости носа человека в норме и при некоторых формах воспалительной патологии. Автореф. диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук. Курск. 2004.

10. Support Care Cancer. Dorothy M. K. Keefe. 2007, 14 (6): 489-491.

11. Marshall R. Posner, and Robert I. Haddad. Novel Agents for the Treatment of Mucositis. The Journal of supportive oncology. 2007, 5 (9).

А. Л. Косаковский, В. В. Сегал, В. О. Шатец, О. П. Мощич

Лечение онкогематологической патологии у детей

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л.Шупика

Вступление. У детей с онкогематологическими заболеваниями, интактная слизистая оболочка носа и околоносовых пазух чувствительная к действию цитостатиков и является склонной к развитию мукозита.

Цель. Определение частоты мукозитов у больных с онкогематологическими заболеваниями в детском возрасте и повышение эффективности их лечения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов онкогематологического отделения в возрасте от 6 до 18 лет, которым проводилась химиотерапия. Назальные мукозиты разной степени выявляются почти у 90% детей.

Результаты. Назальные мукозиты разной степени выраженности определялись у 40 (88,9%) детей, которые получали цитостатическую терапию. С I степенью назального мукозита было 18 детей, со II - 11, с III - 5, с IV - 6. Возникновение мукозита чаще имело место у детей, которые получали длительный курс химиотерапии. Лечение назального мукозита проводили в соответствии со степенью тяжести.

Выводы. По данным наших исследований, назальный мукозит является частым (88,9%) осложнением цитостатической терапии у онкогематологических больных. В большинстве случаев наблюдался назальный мукозит I (45%) и II (27,5%) степени, реже III (12,5%) и IV (15%) степени тяжести, но всегда существует угроза развития спонтанных носовых кровотечений, инфекционных, внутричерепных и внутриорбитальных осложнений. Состояние слизистой оболочки носа, наличие и тяжесть мукозита играют важную роль в возникновении и развитии носовых кровотечений во время проведения химиотерапии у детей.

Ключевые слова: онкогематологические заболевания, назальный мукозит, дети, лечение.

A.L. Kosakovskiy, V. V. Sehal, V.A. Shatets, O.P. Moshchych

Treatment of hematological pathology in children

Shupyk National Medical Academy of postgraduate education

Introduction. In children with oncohematological diseases the intact mucous membrane of the nose and sinuses is sensitive to cytotoxic drugs and tends to develop mucositis.

Aim. To determine the frequency of mucositis in children with oncohematological diseases and improve an efficacy of the treatment.

Material and methods. Under our investigation there were 45 patients, aged 6 – 18, undergoing chemotherapy at the hematology department.

Results. Nasal mucositis of varying degrees were found in 40 (88.9%) children who received cytostatic therapy. Nasal mucositis stage I was diagnosed in 18 children, stage II – in 11, stage III – in 5, stage IV – in 6. Mucositis rose more often in children receiving long-term chemotherapy. Treatment of nasal mucositis was performed in compliance with severity.

Conclusions. According to our findings, nasal mucositis is a frequent (88.9%) complication of cytostatic therapy in oncohematological patients. In most cases there was found nasal mucositis stages I (45%) and II (27.5%), stages III (12.5%) and IV (15%) were less often, but there is always a danger of spontaneous nasal bleeding, infectious, intracranial and intraorbital complications. Condition of the nasal mucosa, presence and severity of mucositis play an important role in the occurrence and development of nasal bleeding during chemotherapy in children.

Key words: oncohematological diseases, nasal mucositis, children, treatment.

© О.Ю.МІЩЕНЮК, С.В.КЛИМЕНКО, 2013

О.Ю. Міщенко, С.В. Клименко

ЧАСТОТА АЛЕЛЬНОГО ВАРІАНТА G20210A ГЕНА ПРОТРОМБІНУ У ХВОРИХ НА Rh-НЕГАТИВНІ ХРОНІЧНІ МІЕЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НЕОПЛАЗМИ

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної Академії медичних наук України», Київ

Вступ. У дослідженні проаналізовано роль алельного варіанта G20210A гена протромбіну в розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів із Rh-негативними хронічними мієлопроліферативні неоплазми (ХМПН), а саме есенціальною тромбоцитемією (ЕТ), справжньою поліцитемією (СП), ідіопатичним мієлофіброзом (ІМФ), та транзиторними мієлопроліферативними реакціями (ТМР).

Мета. Визначення частоти алельного варіанту G20210A гена протромбіну та його предикативної цінності щодо розвитку тромбозів у хворих на Rh-негативні ХМПН.

Матеріали. Досліджено клінічні та молекулярно-генетичні параметри 142 хворих на Rh-негативні ХМПН (63 з СП, 43 з ЕТ, 36 з ІМФ) та 156 осіб із транзиторними мієлопроліферативними реакціями (ТМР).

Результати. Мутація виявлена у трьох (2,09%) з 142 пацієнтів із Rh-негативними ХМПН. Поширеність мутації гена протромбіну при ЕТ вище у пацієнтів із тромбозами в анамнезі, ніж у хворих без тромботичних ускладнень (2 з 6 проти 0 з 37, $p=0,02$). У хворих ІМФ із тромбозами і без тромботичних ускладнень частота алелі G20210A гена протромбіну не відрізнялась (1 з 7 проти 0 з 29, $p=0,19$). У групі з 64 пацієнтів з СП мутація гена протромбіну не знайдена. Мутантна алель виявлена у восьми (5,1%) пацієнтів із ТМР, а її поширеність вище в групі пацієнтів із тромбозами в порівнянні з когортою без тромботичного ускладнення (4 з 30 проти 4 з 126, $p=0,027$). Носійство алелі G20210A гена протромбіну збільшує відносний ризик тромбозу в 4,1-рази (95% ДІ=1.09-15.33, $p<0,05$) в групі пацієнтів із ТМР.