

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АКТИВАЦІЇ ЗСІДАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕОПЛАЗІЇ

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМНУ

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АКТИВАЦІЇ ЗСІДАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕОПЛАЗІЇ – В огляді висвітлено патогенез виникнення тромботичних ускладнень у хворих на ракову хворобу. Розглядається значення загальновідомих факторів ризику, розладів у судинній стінці, змін складу крові та, особливо, прокоагулянтів ракових клітин. Описані клінічні прояви тромбофілії при пухлинах різної локалізації. Показане зростання ризику тромбозів після оперативного втручання та в процесі хіміотерапії.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЕЙ – В обзоре отражен патогенез возникновения тромботических осложнений у больных раковой болезнью. Рассматривается значение общеизвестных факторов риска, расстройств в сосудистой стенке, изменений состава крови и, особенно, прокоагулянтов раковых клеток. Описаны клинические проявления тромбофилии при опухолях различной локализации. Показан рост риска тромбозов после оперативного вмешательства и в процессе химиотерапии.

CLINICAL ASPECTS OF ACTIVATION OF BLOOD COAGULATION IN PATIENTS WITH MALIGNANCY – The pathogenesis of thrombotic complications in malignancy is elucidated in the review. The significance of well-known prognostic factors is considered in the article particularly disturbances of vascular endothelium, blood composition and especially neoplastic cells' procoagulants. Clinical sings of thrombophilia in different tumors are described. The increased risk of thrombophilia after surgery as well as during chemotherapy is suggested.

Ключові слова: ракова хвороба, тромбози, тромбофілії, синдром ДВЗ.

Ключевые слова: раковая болезнь, тромбозы, тромбофилии, синдром ДВЗ.

Key words: Cancer thrombotic complications in malignancy, thrombophilia, DIC syndrome.

Клінічні аспекти активації зсідання крові у хворих на ракову хворобу торкаються, в основному, чотирьох питань:

- перебіг ракової хвороби часто ускладнюється тромбоемболіями та кровотечами. Тромбоемболія є найчастішим ускладненням і займає друге місце серед безпосередніх причин смерті хворих на злоякісні пухлини [1, 2, 3];
- тромбоемболії можуть виникати за декілька місяців, а навіть років до маніфестації клініки пухлини. У 3-4 % хворих з так званим ідіопатичним тромбозом глибоких вен через 4-68 місяців виявляли ракову хворобу [4, 5];
- різні методи лікування онкологічних хворих, зокрема хірургічні, хіміо-, гормоно- та радіотерапія можуть посилювати нахил до тромбозів у хворих зі злоякісними пухлинами [2, 4, 6];
- система гемостазу може сприяти поширенню та метастазуванню пухлини [7, 8].

Патогенез виникнення тромбозів у хворих на рак складний і до кінця ще не вивчений. Безсумнівне значення мають загальновідомі фактори ризику: старший вік, серцево-судинна недостатність, сповільнення плинності крові, яке у хворих на ракову хворобу зумовлене знерухомленням хворого в ліжку, стисканням судин пухлиною та гіпоксією, а при деяких пухлинах – підвищена в'язкість крові [4, 9, 10].

Основне значення в активації системи зсідання крові у хворих на злоякісні пухлини мають прокоагулянти ракових клітин [11]. Серед них:

- тканинний фактор (tissue factor, TF);
- раковий прокоагулянт (cancer procoagulant CP);
- PCA/PAA (procoagulant activity and platelet activating activity – активатор фактора V і тромбоцитів);
- HLA-Dr;
- слиз (активатор ф. X);
- фактор V;
- рецептор до фактора V.

Найбільш вивченим серед інших компонентів злоякісних клітин є TF. TF є рецептором і місцем активації фактора VII. TF утворює комплекс з активованим фактором VII –FVІІа, останній активує фактор X, що ініціює зсідання крові за “зовнішнім шляхом”.

Важливе значення в активації зсідання крові у хворих з новоутворами має також CP [11]. Цей прокоагулянт виявлено в клітинах новоутвору і крові хворих на ракову хворобу, не виявляється у здорових людей. CP активує фактор X незалежно від наявності фосфоліпідів та факторів VII та VIII.

PCA/PAA безпосередньо активує фактор X і одночасно активує тромбоцити, але до цього часу PCA/PAA ще повністю не вивчений [12].

HLA-Dr активує зсідання крові за “внутрішнім шляхом” [13].

Фактор V і його рецептор сприяють утворенню протромбінази і зсідання крові [11].

Суттєву роль в активації зсідання відіграє також взаємодія пухлинних клітин з нормальними клітинами господаря [14]. Медіаторами цих реакцій є цитокіни, що звільняються з пухлинних клітин.

Цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин (TNF α), інтерлейкін 1 β (IL1 β), фактор росту ендотелію судин (VEGF) посилюють експресію TF на клітинах ендотелію, знижують експресію тромбомодуліну, гальмують синтез та активацію тканинного активатора плазміногену (t-PA), сприяють звільненню інгібітора плазміногену (PAI) [14]. У результаті цих змін значно підвищується коагуляційний потенціал крові з одночасним зниженням природніх антикоагулянтних функцій ендотелію.

Схильність до тромбозів при пухлинах різної локалізації неоднакова. Так, при раку підшлункової залози тромбоемболічні ускладнення спостерігаються у 30 % хворих, при раку легень – у 30 %, раку шлунка у 15 %, раку товстого кишківника – у 3-16 %, раку яйника, матки – у 7 % хворих [15].

Найчастіше спостерігаються тромбози глибоких вен нижніх кінцівок і зв'язана з ним емболія легеневих судин. Значно рідше виникають тромбози глибоких вен верхніх кінцівок.

Одним із притаманних раковій хворобі тромботичних ускладнень є мігруючий тромбофлебіт поверхневих вен (thrombophlebitis migrans), описаний А. Trousseau у 1865 році [16]. Сьогодні він відомий як “синдром Trousseau”; характеризується рецидивуючими тромбозами поверхневих вен, часто нетиповою локалізацією з нахилом до спонтанної регресії і, одночасно, резистентний до антикоагулянтної терапії. Цей синдром частіше спостерігається у хворих на рак підшлункової залози та при неоплазмах травного тракту [2, 4].

Одним із ускладнень ракової хвороби є небактеріальний ендокардит (thrombotic nonbacterial endocarditis) [4]. Тромби в камерах серця слугують джерелом тромбування мозкових артерій, ниркових артерій, серцевих судин тощо. Це ускладнення виявляється при автопсії у половини хворих [17]. Частіше спостерігається при новоутворах, що продукують слиз, але може ускладнювати і інші пухлини в пізніх стадіях хвороби.

Венооклюзійний синдром – тромбози вени печінкової (синдром Badda-Chiari). Спочатку розвивається ураження ендотелію внутрішньопечінкових вен. Їх тромбування, некроз гепатоцитів і, як наслідок, внутрішньопечінкова гіпертензія, збільшення печінки, асцит, гепатаргія. Найчастіше спостерігається цей синдром у хворих на рак печінки [15].

При виникненні цього ускладнення призначають гепарин, стероїдні гормони, гепатопротектори, плазмаферез (знижує вміст цитокінів) [18].

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) може проявлятися як тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (синдром Мошковіца) або гемолітико-уремічний синдром (ГУС) [11].

Морфологічним субстратом даного ускладнення є виникнення множинних тромбів у дрібних артеріолах і капілярах,

які складаються з агрегатів тромбоцитів, фібрину та інших білків. В патогенезі ТМА основне значення має масивна аглютинація тромбоцитів, зумовлена ультравеликими муль-тимерами фактора v. Віллебранда, які звільняються з клітин пошкодженого ендотелію і надто повільно руйнуються спе-цифічною протеазою ADAMTS [19].

Клінічними проявами ТМА є мікроангіопатична гемолі-тична анемія, тромбоцитопенія та ураження нервової системи (при превалюванні ТТП) або ниркова недостатність (у випад-ках з превалюванням ГУС). ТМА ускладнює солідні пухлини (рак шлунка, легень, товстого кишківника) у період метаста-зування, може виникати після пересадки кісткового мозку або лікування деякими препаратами (циклоспорин, адріамі-цин, мітоміцин) [20, 21]. Згідно даних літератури це усклад-нення спостерігається у 5-6 % хворих на ракову хворобу [15].

Одним ефективним методом лікування при виникненні ТМА є плазмаферез із замінним переливанням високих доз свіжої плазми. Плазмаферез: 2000-3000 мл плазми в день, замінюючи її еквівалентною кількістю свіжої плазми щоденно до підвищення кількості тромбоцитів. Під час плазмаферезу видаляють великі мультимери фактора v. Віллебранда і ток-сичні речовини, а зі свіжою плазмою вводять специфічну протеазу, що зумовлює руйнування великих мультимерів. Ремісія може наступити після видалення пухлини.

За даними W.A. Baker (1989), Ф.В. Манджуга (2002) та інших у 10-75 % онкологічних хворих розвивається синд-ром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром) [21, 22]. За допомогою тестів, що дозволяють встановити активацію зсідання крові та фібринолізу (фібри-нопептид А, комплекси тромбін-антитромбін III, плазмін- α_2 -антиплазмін, D-дімери) майже в усіх хворих на злоякіс-ні пухлини можна виявити приховану внутрішньосудинну активацію зсідання крові.

ДВЗ може розвинути у хворих на меланому, промієло-цитарну лейкемію, рак шлунка, товстої кишки, легень, жов-чевих шляхів, простати, щитовидної залози та інші пухлини [23]. Факторами активації зсідання крові слугують субстан-ції з прокоагулянтною активністю, що звільняється зі зло-якісних клітин. Це, в основному, ТФ, а також цитокіни. Тка-нина злоякісної пухлини може також виділяти ензими з дією подібною до тромбіну, або ензим, який безпосередньо активує фактор X.

Залежно від перебігу процесу виділяють:

1. Гостру форму ДВЗ, тривалість якої вимірюється годи-нами, днями. Гострий перебіг ДВЗ спостерігається при різних формах шоку, при ускладненнях у пологах, гострих органних некрозах, при оперативних втручаннях.

2. Підгостру форму ДВЗ, тривалість якої дні, тижні, місяці. Підгостро процес розвивається саме при злоякісних пухли-нах, а також при цирозі печінки, колагенозах, деяких ін-фекціях.

3. Хронічну форму ДВЗ, яка може тривати роками і спосте-рігатись при гігантській гемангіомі (синдром Касабаха-Меріта).

Вважають, що процес протікає фазно, деякі автори ви-діляють:

1. Фазу гіперкоагуляції.
2. Фазу гіпокоагуляції.
3. Фазу наслідків.

Фаза гіперкоагуляції спричинена звільненням в цирку-люючу кров активаторів зсідання, що зумовлює утворення тромбіну і внутрішньо судинну коагуляцію – утворення множинних пухких згустків фібрину, що закупорюють дріб-ні судини різних органів, викликаючи ряд анатомо-функ-ціональних змін. Паралельно з розвитком фібрин-емболізму виникає більш або менш виражена кровоточивість.

Деколи цей процес може перебігати дуже бурхливо з важким гемокоагуляційним шоком, інколи – підгостро, латентно, а навіть приховано.

На внутрішньосудинне зсідання крові зуживаються тромбоцити та ряд прокоагулянтів: фібриноген, протромбін,

фактори V, VIII, XIII, у зв'язку з чим розвивається "коагуло-патія зужиття", знижується коагуляційна активність крові.

Одночасно з системною зсідання крові активуються і інші протеолітичні системи, зокрема система фібринолізу. В результаті активації фібринолізу утворюється велика кількість продуктів деградації фібрину, які гальмують агре-гацію тромбоцитів та полімеризацію мономерів фібрину.

Висока концентрація продуктів деградації фібриногену повністю гальмує конверсію фібриногену в фібрин. Таким чином, розвивається більше або менш виражена кровоте-чивість, включно з повним незсіданням крові.

Гостра форма ДВЗ-синдрому з виразними геморагічни-ми проявами у хворих з онкологічними хворобами може виникати, в основному, після обширних оперативних втру-чань і клінічно проявляється кровотечею з операційної рани та незгортанням крові.

У хворих на ракову хворобу ДВЗ-синдром може протіка-ти підгостро, але у більшості випадків перебіг ДВЗ тривалий час має латентний характер і виявляється тільки при лабораторному дослідженні. У таких випадках основним клінічним проявом є рецидивуючі тромбози. Саме виник-нення тромбоемболій за декілька місяців, а навіть років до маніфестації клініки пухлини зумовлене фазою гіперкоагу-ляції ДВЗ синдрому. Розвиток фази гіпокоагуляції в різні проміжки часу після тромбоемболічних ускладнень мані-фестується кровоточивістю різної інтенсивності. Найчасті-ше – це кровотеча після екстракції зуба, після травми або операції [25].

При затрудненні визначення маркерів активації зсідан-ня лабораторна діагностика латентних та підгострих форм ДВЗ-синдрому ґрунтується на: наявності тромбоцитопенії, здовженні протромбінового часу плазми (результат зужиття прокоагулянтів) та зниженні рівня фібриногену.

Лікувальна тактика при ДВЗ-синдромі залежить від його форми та фази процесу, але завжди на першому плані стоїть лікування основного захворювання, що зумовило виник-нення ДВЗ, в даному випадку – пухлини.

З метою гальмування активації зсідання крові при під-гострих та латентних формах ДВЗ синдрому у фазі гіпер-коагуляції призначають гепарин у дозі 500-1000 од/годину в тривалій дозильній крапельній інфузії або низькомо-лекулярний гепарин під шкіру під контролем лабораторних досліджень.

Підбір дози є вдалим, якщо час зсідання крові або тром-біновий час плазми хворого здовжується вдвічі. Слід пам'ятати, що при ДВЗ зуживається антитромбін III (АТIII), а в умовах його дефіциту гепарин неефективний, тому при зниженні рівня АТIII нижче 75 % проводиться заміна терапія концентратом АТIII, а при його відсутності – свіжою або свіжозамороженою плазмою. Останнім часом появились в літературі дані про ефективність рекомбінантного акти-вованого протеїну С (АРС) при ДВЗ-синдромі [26].

При наявності кровотечі у фазі гіпокоагуляції більшість дослідників гепарин не призначають. З метою гальмування надмірного фібринолізу призначають інгібітори протеаз ши-рокого спектру дії. Поповнення організму прокоагулянтами та іншими компонентами крові здійснюється свіжозаморо-женою плазмою, яка містить всі прокоагулянти, АТIII, протеїн С. Її вводять з розрахунку 10-15 мг/кг маси. Дефіцит тром-боцитів компенсують введенням концентрату тромбоцитів.

Наступне питання – відомий ризик виникнення тромб емболічних ускладнень у хворих на злоякісні пухлини після оперативного втручання [3, 4]. Так, згідно даних Rickles (1992) постопераційні тромбози спостерігаються у хворих на ракову хворобу в 3-5 разів частіше в порівнянні з оперованими хворими без злоякісних пухлин [2]. Ризик виникнення післяопераційних тромбозів в онкологічних хворих, яким проводились операції загальнохірургічного профілю, оцінюється 29 %, хірургії гінекологічної – 20 %, урологічної – 41 %, ортопедичної – 60 %, нейрохірургічно – 28 % [15].

Лікування променевою енергією також сприяє виникненню тромбозів [27].

Ризик тромбозів у хворих на злоякісні пухлини зростає також під час хіміотерапії в комбінації з гормонами [6, 27, 28]. Вважають, що причиною цих ускладнень є звільнення з пухлинних клітин, що розпадаються, про коагулянтів та цитокінів, зниження активності інгібіторів зсідання, а також вазотоксична та гепатотоксична дія медикаментів [29, 30].

Важливо, що частота виникнення тромботичних ускладнень та їх характер залежать від типу пухлини, стадії процесу, характеру хіміотерапії, тривалості її застосування та ефективності [31, 32]. Ризик тромбозу в процесі хіміотерапії рака яйника виносить 11 %, рака товстого кишківника та негоджкінських лімфом – 7 % [33].

Синдром Budda-Chiari описано після застосування DTIC; тромботичний небактерійний ендокардит спостерігали після трансплантації кісткового мозку. ТМА виявляли після застосування адриаміцину, алкалоїдів Vinca, цитозару, блеомицину, бусульфану, цисплатини, CCNU, циклоспорину А, даунорубіцину, мітоміцину [34]. Виявлено зростання тромбозів при лікуванні талідомідом [35]. Гормонотерапія (тамоксифен, стероїдні гормони) також збільшують нахил до тромбозів [32, 36].

ТМА спостерігали у 10 % хворих на рак молочної залози, лікованих тамоксифеном + програма 3М. Застосування факторів росту гранулоцитів GM-CSF та G-CSF також сприяє збільшенню ризику тромботичних ускладнень [31].

Є дані про зростання тромбозів у хворих з центральними катетерами. Частота тромбозів, зв'язаних з наявністю центрального катетера згідно даних різних авторів коливається від 1 до 66 % [37].

Останнім часом у літературі появляється все більше даних за те, що розлади в системі зсідання крові хворих на злоякісні пухлини не обмежуються лише підвищеною схильністю хворих до тромбозів. У випадку деяких солідних пухлин виявлено активацію зсідання крові в самій пухлині. Так, при дрібноклітинному раку легень, раку нирки, шлунка, підшлункової залози, меланомі виникає залежна від TF активація зсідання крові. Одночасно встановлено недостатню активацію фібринолізу, в результаті чого фібрин нагромаджується навколо пухлинних клітин і на межі пухлина/нормальна тканина. Виникнення тромбину і утворення фібрину в умовах загальмування фібринолізу відіграють визначену роль у біології злоякісної пухлини, впливаючи на розростання пухлини і виникнення метастазів. Відкладення фібрину стають також механічною перешкодою для клітини імунологічного нагляду господаря і тим самим перешкоджають нищенню злоякісних клонів.

Тромбін сприяє також росту пухлини і метастазуванню [38]: впливає на ангиогенез у пухлині, сприяє індукованій злоякісними пухлинами агрегації тромбоцитів – TCIPA (tumor cell-induced platelet aggregation). Тромбін є також своєрідним фактором росту для пухлинних клітин, так як ініціює синтез DNA і мітоз.

Інші фактори, зокрема, TF, Ха, також впливають на розвиток новотвору [39, 40].

Враховуючи вплив активації зсідання крові на прогресування новотвору і його метастазування, проводились численні дослідження про можливість покращити виживання хворих на ракову хворобу при тривалому застосуванні антикоагулянтної терапії. [41]. Позитивний ефект – продовження виживання – спостерігали тільки при допоміжному включенні в програму лікування хворих на дрібноклітинний рак легень варфарину [42, 43], а також гепарину [44]. При інших локалізаціях рака такого результату не було. Так, в рандомізованому дослідженні, що включало 385 хворих на ракову хворобу, які протягом одного року одержували низькомолекулярний гепарин або плацебо, різниці у виживанні не було [45]. Однак дослідження антинеопластичного ефекту антикоагулянтів у хворих на ракову хворобу тривають [31, 45, 46].

ЛІТЕРАТУРА

1. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B., Pickren J.W. Causes of death in patients with cancer // *J. Med.* – 1975. – 6. – P. 61-64.
2. Rickles F.R., Levine M., Edwards R.L. Hemostatic alterations in cancer // *Cancer Metast. Rev.* – 1992. – 11. – P. 237-248.
3. Bick R.L. Coagulation abnormalities in malignancy: a review // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1992. – 18. – P. 353-372.
4. Luzzato G., Schafer A.I. The prethrombotic state in cancer // *Semin. Oncol.* – 1990. – 17. – P. 147-159.
5. Hettiarachchi R.J., Lok J., Prins M.H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators and diagnosis // *Cancer.* – 1998. – 83. – P. 180-185.
6. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. Профилактика нарушенной системы гемостаза при химиотерапевтическом лечении онкологических больных // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* – 2002. – 1. – С. 84.
7. Ornstein D.L., Zacharski L.R., Memoli V.A. et al. Coexisting macrophage-associated fibrin formation and tumor cell urokinase in squamous cell and adenocarcinoma of the lung tissues // *Cancer.* – 1991. – 68. – P. 1061-1067.
8. Wojtukiewicz M.Z., Zimnoch L., Jaromin J. et al. Immunohistochemical demonstration of fibrin II in gastric cancer tissue // *Polish J. Pharmacol.* – 1996. – 48. – P. 229-232.
9. Patterson W.P., Caldwell C.W., Doll D.C. Hyperviscosity syndromes and coagulopathies // *Semin. Oncol.* – 1990. – 17. – P. 210-216.
10. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78. – P. 117-120.
11. Gordon S.G. Cancer cell procoagulants and their role in malignant disease // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1992. – 18. – P. 424-433.
12. Cavanaugh P.G., Sloane B.F., Balkowski A.S. et al. Purification and characterization of platelet aggregating activity from tumor cells: copurification with procoagulant activity // *Thromb. Res.* – 1985. – 37. – P. 309-326.
13. Chelladurai M., Honn K.V., Walz D.A. HLA-Dr is a procoagulant // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – 178. – P. 464-473.
14. Falanga A., Rickles F.R. Pathophysiology of the thrombophilic state in the Cancer patient // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 173-182.
15. Wojtukiewicz M. Zakrzepy a nowotwory // *In: Zakrzepy i zatory (red. S. Jopaciuk).* – Warszawa, 2002. – P. 105-124.
16. Throsseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clin. Med. Hotel. Dieu de Paris* // 1865. – 3. – P. 654-712.
17. Riess H. Hemostasis in malignancy // *Biomedical Progress.* – 1997. – 10. – P. 51-56.
18. Баркаган З.С. Нарушения гемостаза у онкогематологических больных // *В кн.: Клиническая онкогематология (под ред. Волковой М.А.) – М.: Медицина, 2001. – С. 469-478.*
19. Furlan M., Robles R., Solenthaler M., Lämmle B. Stellenwert der von Willebrand-Factor (v. FW) spaltendem Protease im Pathomechanismus der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) // *27. Hämostophilie-Symposium.* Hamburg: 1996. – S.20.
20. Collins P.W., Jones L., Pocock C., Newland A.C. Mikroangiopathie haemolysis associated with occult carcinoma // *Clin. Lab. Haematol.* – 1991. – 13. – P. 245-249.
21. Rytting M., Wirth L., Jaffe N. Hemolytic disorders associated with cancer // *Haematol. Oncol. Clin. North Am.* – 1996. – 2. – P. 365-376.
22. Baker W.A. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinical's point of view // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1989. – 15. – P. 1-57.
23. Маджуга А.В., Соломонова О.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. Влияние массивной кровопотери на систему гемостаза у онкологических больных // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* – 2002. – 1. – С. 53-54.
24. Colman R.W., Rubin R.N. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy // *Semin. Oncol.* – 1990. – 17. – P. 172-186.
25. Вигорська Я.І. Геморагічні захворювання. – Львів: Біблос, 1999. – 242 с.
26. Slofstra H.S., Spek C.A., Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *Hemathol. J.* – 2003. – 4. – P. 295-302.
27. Holm T., Singnomklaom T., Rutvist L.E., Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effect during long Kuzel T., Esperaz B., Green D., Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluoracil alone or in combination with cisplatin // *Cancer.* 1990. – 65. P. 885-889.
28. Van der Wall E., Nuijten W.J. et al. High-dose carboplatin, thiotepa and cyclophosphamide (CTC) with peripheral blood stem cell support in the adjuvant therapy of high-risk breast cancer: a practical approach // *Br. J. Cancer.* – 1995. – 71. – P. 857-862.
29. Kuzel T., Esperaz B., Green D., Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluoracil alone or in combination with cisplatin // *Cancer.* – 1990. – 65. – P. 885-889.
30. Doll D.C., Yarbo J.W. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents // *Semin. Oncol.* – 1992. – 19. – P. 580-596.
31. Lee A.G., Levine M.N. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patients // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 137-145.
32. Schmitt M., Kuhn W., Harbeck N., Graeff H. Thrombophilic state in breast cancer // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 157-166.
33. Bauer K.A., Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis // *W: 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology Educational Book (red. M.C.Perry).* – American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA. – 1999. – P. 223-233.

34. Gordon L.I., Kwaan H.C. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 217-221.
35. Urbauer E., Kaufmann H., Nosslinger T. et al. Thrombophilic events during treatment with thalidomide // *Blood.* – 2002. – 99. – P. 4247-4267.
36. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surg. Adjuv. Breast// *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – 90. – P. 1371-1388.
37. Bona R.D. Thrombotic complication of central venous catheters in cancer patients // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – C. 147-155.
38. Wojtukiewicz M.Z., Rucimska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne // *Nowotwory.* – 1999. – 49. – P. 381-391.
39. Bromberg M.E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects // *Cancer J.* – 1999. – 3. – P. 132-138.
40. Mueller B.M., Reisfeld R.A., Edgington T.S., Ruf W. Expression of tissue factor by melanoma cells promotes efficient hematogenous metastasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – 89. – P. 11832-11836.
41. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78 – P. 141-144.
42. Zacharski L.R., Henderson W.G., Rickles F.R. et al. Effect of sodium wafarin on survival in small cell carcinoma of the lung // *J. Am. Med. Assoc.* – 1981. – 245. – P. 831-835.
43. Chahinian A., Probert K.J., Ware J.H. et al. A randomized trial of anticoagulation with wasfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia group // *Br. J. Clin. Oncology.* – 1989. – 7. – P. 993-1002.
44. Lebean B., Chastang C., Brechot J.M. et al. Subcutaneous heparin treatment in small cell lung cancer // *Cancer.* – 1994. – 74. – P.38-45.
45. Kakkar A.K., Kadziola Z., Williamson R.C.N. et al. Low molecular weight heparin therapy and survival in advanced cancer // *Blood.* – 2002. – 100. – P. 557.
46. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer // *J. thrombosis and hemost.* – 2003. – 1, 7. – P. 1456-1463.

Губарева Г.О.

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ АУТОМІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Інститут онкології АМН України

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ АУТОМІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ – У поданій роботі представлений досвід використання аутомієлотрансплантації з метою профілактики пригнічення кісткоствокового кровотворення внаслідок хіміо- і променевого лікування. Під спостереженням знаходилося 20 хворих з лімфогранулематозом ІІА стадії, яким проводили 2 передпроменеві курси поліхіміотерапії. Потім здійснювалася трансплантація кісткового мозку, узятого у тих же пацієнтів перед спеціальним лікуванням, і промєнева терапія за радикальною програмою з подальшими 2 консолідуєчими курсами поліхіміотерапії за тими ж схемами. У жодного хворого весь період лікування не виникало ознак пригнічення кровотворення, що дозволило в оптимальні терміни провести лікування цих хворих.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ – Эта работа знакомит с опытом использования аутомієлотрансплантації с целью профилактики притеснения костномозгового кровотворения в результате химио- и лучевой терапии. Наблюдалось 20 больных лимфогранулематозом ІІА стадии, которым проводили 2 предлучевых курса полихимиотерапии. Потом осуществлялась трансплантация костного мозга, забранного у этих пациентов до специального лечения, и лучевая терапия по радикальной программе с последующим проведением 2 консолидирующих курсов полихимиотерапии по тем же схемам. Ни у одного больного на протяжении всего периода лечения не возникло признаков угнетения кровотворения, что позволило в оптимальный срок провести лечение этих больных, которое не осложнялось даже таким наиболее частым симптомом как лейкопения.

THE CHEMO-RADIOTHERAPY FOR HODGKIN'S DISEASE WITH USED AUTOMYELOTRANSPLANTATION – This article presents our experience in the use of automyelotransplantation in the treatment of Hodgkin's disease in order to present suppression of bone marrow haemopoiesis due to chem.- and radiotherapy. We followed 20 patients with Hodgkin's disease ІІА stage. They receive 2 courses polychemotherapy, after realization automyelotransplantation, radiotherapy and 2 courses polychemotherapy. Automyelotransplantation afforded to conduct treatment of these patients in the shortest possible terms, which was not complicated even by such frequently occurring symptom as suppression of bone marrow.

Ключові слова: аутомієлотрансплантація, кістковий мозок, лімфогранулематоз, промєнева терапія, поліхіміотерапія.

Ключевые слова: аутомієлотрансплантація, костный мозг, лимфогранулематоз, полихимиотерапия, лучевая терапия.

Key words: automyelotransplantation, bone marrow, lymphogranulomatosis, radiotherapy, polychemotherapy.

ВСТУП Пригнічення кісткоствокового кровотворення та імунодепресія є основною перешкодою на шляху підвищення ефективності хіміопроменевого лікування. Ідея трансплантації кісткового мозку полягає у тому, що після проведення ад'ювантної поліхіміотерапії і післяпроменевої терапії з поданням в поле опроміювання груднини, тобто в період найбільшої гіпоплазії проводиться пересадження свого, одержаного раніше та збереженого кісткового мозку хворого [1].

Найбільший досвід використання хіміотерапії у високих дозах і трансплантації кісткового мозку, був накопичений у хворих на лейкоз [4]. За останні роки досить широко проаналізовані результати трансплантації аутологічного кісткового мозку (АМТ) і у хворих з неходжкінськими лімфомами та солідними пухлинами [7; 8]. Мієлотрансплантація при лімфогранулематозі (ЛГМ) застосовувалася тільки при лікуванні рецидивів та резистентних форм захворювання після проведення високодозної хіміотерапії, як правило, циклофосфамідом, етопозідом та кармустином [2; 5; 6]. Vogart J.A. із співавторами (1997) описали методику АМТ перед агресивним опромінюванням з приводу резистентних до хіміотерапевтичної дії форм ЛГМ.

Безперечним є той факт, що в останнє десятиліття наголошується не тільки зростання онкозахворюваності, але змінюється характер перебігу багатьох злоякісних пухлин, у тому числі і пухлин лімфатичної системи. Проте основною перешкодою в проведенні хіміопроменевої терапії є початково низькі показники кровотворення і імунітету. З метою профілактики останніх була розроблена схема застосування АМТ в комплексному первинному лікуванні хворих з ЛГМ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження кісткового мозку проводилося 45 хворим з реактивним лімфаденітом, 187 хворим з ЛГМ, яким АМТ не проводилося, і 20 хворим з ЛГМ, в комбінованому хіміопроменевому лікуванні яких використовувалася АМТ. Діагноз встановлювався на підставі клінічних проявів, промєневих, імунологічних і інших методів дослідження, і підтверджувався морфологічно, цитохімічно, цитологічно. Морфологічна діагностика ЛГМ здійснювалася відповідно до класифікації ВЗО 1976 р. Стадія захворювання встановлювалася згідно класифікації Ann-Arbor (1971), затвердженої в Парижі у 1985 році.

Взяття кісткового мозку для дослідження проводили з груднини на рівні ІІ-ІІІ міжребер'їв в об'ємі 0,2-0,5 мл. Мієлограми підраховували в мазках, забарвлених за методом Паппенгейма на 500 формених елементів. За норму кісткового мозку були прийняті дані, опубліковані Л.П.Киндзельським. При дослідженні мієлограм враховувався час взяття кісткового мозку, тобто, до або після аварії на Чорнобильській АЕС.

Взяття кісткового мозку для підготовки до наступної АМТ проводилося 20 хворим з ЛГМ до початку лікування після первинної діагностики захворювання при нормальних показниках мієлограми. Заготівля кісткового мозку проводилася в операційній з дотриманням існуючих правил асептики і антисептики. Перед аспірацією в шприц набирали 5-10 мл