

Н.М. Третяк
Н.В. Горяїнова
А.П. Рибальська
О.В. Басова

Інститут гематології
та трансфузіології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: гостра лейкемія, ускладнення, лікування.

АЛГОРИТМИ ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПРИ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЯХ

Резюме. У статті наведені основні методи попередження та лікування найпоширеніших ускладнень при гострих лейкеміях. Найбільший акцент зроблено на інфекційно-запальних процесах, наведена та обґрунтована власна методика лікування при цих ускладненнях.

У досягненні та збереженні позитивних результатів лікування хворих на гострі лейкемії (ГЛ) важливу роль відіграє вчасно застосована та адекватна супровідна терапія, що включає боротьбу з інфекційними та геморагічними ускладненнями, трансфузійну та детоксикаційну терапію. У зв'язку із наявністю у більшості пацієнтів **анемічно-го синдрому** для його компенсації проводять трансфузії еритроцитної маси до підвищення рівня гемоглобіну у периферичній крові вище 70 г/л (у хворих похилого віку — вище 80 г/л). Починаючи курс індукційної хіміотерапії (ХТ) хворим із **гіперлейкоцитозом** (особливо вище $100,0 \times 10^9/\text{л}$) з метою зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові та попередження виникнення **тумор-лізіс-синдрому**, проводять передфазне лікування: при гострій мієлобластній лейкемії (ГМЛ) — гідроксисечовиною у дозі 60–100 мг/кг на добу, при гострій лімфобластній лейкемії (ГЛЛ) — преднізолоном 40 мг/м² 7 днів та вінкрістином 2 мг/добу в/в в 1-й день на фоні гіпергідратації (до 3 л/м²/добу) із форсированим діурезом та прийомом алопуринолу (600–800 мг/добу). При можливості застосовують лейкоцитаферез. Крім того, необхідно підтримувати лужну реакцію сечі за допомогою внутрішньовенних інфузій натрію гідрокарбонату [3]. Одним з найчастіших ускладнень цитостатичного лікування хворих на ГЛ є мукозит. Для попередження виникнення та лікування **мукозиту** необхідно полоскати ротову порожнину 0,05–0,12% розчином хлоргексидину, 2% розчином натрію гідрокарбонату, розчинами антибіотиків (гентаміцину, поліміксину, амфотеріцину) не менш ніж 4 рази на день [8]. Причиною важких **стоматитів**, некротично-виразкових **гингівитів** є змішана інфекція, яка включає грампозитивну флору, анаероби та гриби. Частіше за все відзначають стоматити, викликані *Candida albicans*. Можуть виявляти й вірусні стоматити, що є «вхідними воротами» для бактеріальної суперінфекції. Лікування — застосування флуконазолу, ацикловіру, метронідазолу тощо — залежно від відокремленого збудника [3, 6]. **Периректальний целюліт** (периректальний мукозит) — найчастіше викликається *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, стрептококами групи D, анаеробами. Протимікробна терапія у таких випадках потребує включен-

ня протианаеробних і антипсевдомонадних антибіотиків. Дуже важливим є раннє призначення такого лікування: при виникненні перших скарг на біль та перших симптомів. Додатково призначають сидячі ванночки 3–4 рази на день, проносні препарати, дієту із обмеженням рослинної клітковини [8].

ГЛ завжди дебютує на фоні дефекту імунітету внаслідок пригнічення нормального кровотворення пухлинним процесом. Специфічне лікування поглиблює цей дефіцит. Мієлосупресія, наслідком якої є периферична панцитопенія, — головне ускладнення ХТ. Окрім кількісних порушень, у хворих на гемобластози відзначають порушення функції нейтрофілів: міграції, хемотаксису, фагоцитозу. Кортикостероїди, особливо у поєднанні з цитостатиками, теж негативно впливають на стан імунітету пацієнта. На цьому фоні у хворих на ГЛ більше ніж у 50% випадків виявляють тяжкі інфекційно-запальні ускладнення, що часто призводять до смерті пацієнтів.

Система імунітету (зокрема місцевий імунітет) може перешкоджати розвитку інфекції екзогенними мікроорганізмами, якщо їх кількість менша мінімального порогу, необхідного для утворення колоній. Але в організмі хворого на ГЛ, особливо у стані нейтропенії, порушені усі відомі захисні бар'єри. Небезпеку зумовлюють повторні і більш тривалі контакти з патогеном, особливо при ушкодженні шкіри, слизових оболонок, катетеризації. Порушення цілісності шкіряних та слизових бар'єрів, дефекти у фагоцитарному захисті призводять до колонізації мікроорганізмів. Це також спричиняє те, що більшість антибіотиків пригнічує діяльність анаеробної флори, яка у звичайних умовах попереджає розповсюдженість багатьох аеробів [12]. Для запобігання інвазії резидентної мікрофлори зі шкіри, слизових оболонок дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту профілактично застосовують протимікробні препарати, що дозволяє знизити ризик розвитку інфекції. У виборі емпіричної антибактеріальної терапії вагоме значення має прогнозування тривалості агранулоцитозу та його ступінь. Для цього необхідно враховувати також внутрішньогоспітальну флору гематологічного відділення. Для **профілактики інфекційних ускладнень** на фоні мієлодепресії й агранулоцитозу використовують селек-

тивну деконтамінацію шлунково-кишкового тракту вже від початку ХТ. Найчастіше використовують ципрофлоксацин по 500 мг 2 рази на добу у комбінації із противіральними препаратами — флуконазолом 200–400 мг/добу або Нізоралом 400 мг/добу. Рекомендують також призначення ко-тримоксазолу (Бісептолу) по 2 таблетки (960 мг) 2 рази на добу із ністатином 4 000 000–600 000 ОД/добу. Критерієм відміни препаратів, що застосовуються для селективної деконтамінації, є підвищення кількості лейкоцитів більше $1,0 \times 10^9/\text{л}$. При підвищенні температури тіла хворого більше 38°C негайно призначають антибіотики широкого спектра дії для внутрішньовенного введення у максимальних дозах. Найбільш ефективною є комбінація антибіотиків широкого спектра дії із модифікаціями через 24–48 год від початку терапії. Рекомендують цефалоспорини 3-го та 4-го покоління у комбінації з амікацином або азлоциліном, імпенеми (тіенам 2 г/добу, меронем 2–4 г/добу) у комплексі із ванкомицином (2 г/добу) або таргоцидом [6].

Глибина і тривалість нейтропенії завжди корелює із важкістю інфекції. Період напівжиття циркулюючих гранулоцитів становить 6–7 год, вони дуже чутливі до циторедуктивної терапії. Відомо, що після завершення індукційного курсу нейтропенія при ГМЛ може тривати більше місяця. Тому для скорочення терміну нейтропенії застосовують Г-КСФ у дозі 1–5 мг/кг/добу, а також ИЛ-1, ИЛ-3 [4, 14, 15].

Ендогенна флора — це ретельно збалансований симбіоз для кожного індивідуума. Однак, незважаючи на це, 80% інфекцій у хворих на ГЛ зумовлює саме ендогенна флора, половина якої отримана під час госпіталізації. Етіологічним фактором інфекційно-запальних ускладнень у пацієнтів із послабленням захисних механізмів організму стають представники нормальної та умовно-патогенної мікрофлори шкіри, слизових оболонок носової порожнини та зів, шлунково-кишкового тракту, а також представники екзогенної мікрофлори. На фоні інтенсивної антибіотикотерапії видовий склад мікрофлори верхніх дихальних шляхів різко змінюється. При цьому відзначають зменшення висіву фірмакутної мікрофлори та підвищення кількості представників грацилікутних бактерій [8].

Значну роль щодо виникнення бактеріальних інфекцій у хворих онкогематологічного профілю відіграють грацилікутні бактерії родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*. За даними різних авторів ці збудники висівають з патологічних осередків у 13–29% випадків [1, 7, 16].

Результати мікробіологічних досліджень матеріалу біотопів хворих свідчать про поліетіологічність інфекційно-запальних процесів. Незважаючи на широке коло антибіотиків для емпіричної або специфічної терапії пацієнтів з гемобластозами, проблема боротьби з інфекційно-запальними ускладненнями у цих хворих остаточно не вирішена. Враховуючи імунодепресивний стан хворих на

гострі лейкемії, перспективним є розробка комплексу мікробіологічних, імунологічних та клінічних критеріїв прогнозування щодо виникнення і розвитку інфекційно-запальних ускладнень з метою призначення профілактичного та супровідного етіотропного їх лікування.

Слід відзначити, що хворим на ГЛ зазвичай емпірично призначають антибактеріальні препарати, такі як рифампіцин, гентаміцин, цефалоспорини тощо; антимікотики — амфотерицин В, клотримазол. Однак така терапія часто не є ефективною, потребує періодичної зміни препаратів різних класифікаційних груп, що призводить до недоцільного лікування, підвищення його вартості, чинить додаткову токсичну дію на ослаблений організм, провокує появу резистентних форм мікроорганізмів, що в цілому погіршує стан пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями та подовжує термін лікування. Окрім того, поява інфекційно-запальних ускладнень потребує призупинення курсу протокольної цитостатичної терапії, що фактично спричиняє накопиченню маси пухлинного клону та, як наслідок, прогресуванню основного захворювання.

У клініці захворювань системи крові співробітниками лабораторії мікробіології та протипухлинної імунітету обстежено 70 пацієнтів із різними варіантами ГЛ. Серед них — 28 чоловіків і 27 жінок, хворих на ГМЛ, та 11 чоловіків і 4 жінки, хворих на ГЛЛ. У результаті проведених досліджень встановлено наявність дисбіотичних порушень у мікробіоценозі біотопу кишечника хворих на ГЛ упродовж цитостатичної та імуносупресивної ХТ: зниження на декілька порядків від норми або повна відсутність біфідобактерій, лактобактерій та ентерококів, що презентують резидентну анаеробну та факультативно-анаеробну мікрофлору, і перевищення фізіологічної чисельності стафілококів, дріжджів, умовно патогенних грамнегативних бактерій.

Результати наших досліджень щодо моніторингу стану мікробіоценозів окремих біотопів, зокрема носової порожнини та зів хворих на лейкемію, сприяли завчасному виявленні потенційних збудників інфекційно-запальних ускладнень та у разі виникнення останніх — включати до курсу етіотропної терапії антибіотики та/або антимікотики відповідно до установленної індивідуальної чутливості штамів. Ефективність антибактеріальної терапії відзначали через зникнення фебрилітету через 24–48 год, відсутність нових вогнищ інфекції, зменшення або усунення старих. У процесі клінічних спостережень встановлено, що включення до курсу протипухлинного лікування адекватної етіотропної терапії, що базується на результатах мікробіологічних досліджень з урахуванням індивідуальної чутливості потенційних мікробних агентів, приводить до покращення стану хворих та дозволяє скоротити термін їх лікування порівняно з тими, яким антиінфекційні препарати призначають емпірично.

Паралельно із досягненнями в протипухлинній та антибактеріальній терапії при ГЛ підвищилась частота опортуністичних грибкових інфекцій. Найчастіше це *Candida i Aspergillus species*, *Cryptococcus neoformans*. При виникненні нейтропенії, яка тривала більше 3 тиж, зростає ризик виникнення аспергильозу, особливо при рівні циркулюючих гранулоцитів менше 100 клітин у 1 мкл. Дуже важливим при виникненні або очікуванні тривалої (більше 2–3 тиж) нейтропенії є попередження мікотичної інфекції. Для профілактики **грибкової інфекції** застосовують флуконазол 150–400 мг/добу, амфотеріцин В 1 мг/кг в/в 3 рази на тиждень або ітраконазол 5–10 мг/кг/добу, ще краще — ліпосомальний амфотеріцин В (Амбізом) 1 мг/кг/добу. Лікування інвазивної мікотичної інфекції, що розвинулась, проводять амфотеріцином В у дозі 1–2 мг/кг/добу або Амбізомом у дозі 3–5 мг/кг/добу [2, 6].

Candida albicans виявляють у 80% хворих, які отримали протибактеріальну терапію. Але найбільш патогенною є *Candida tropicalis*, що відзначають значно рідше. Клінічні прояви кандидозу теж можуть коливатися від легких форм стоматиту до кандидемій і метастатичних інфекцій, що загрожують життю хворого. Ураження ротової порожнини і глотки досить добре лікуються клотримазолом *per os*. У випадку рефрактерності флори до цього препарату існує альтернативний варіант — Нізорал (кетоконазол) або Діфлюкан (флуконазол). Лікування кандидозного ураження стравоходу залежить від гематологічного та клінічного статусу пацієнта. У легких випадках достатньо призначення флуконазолу. Хворим з агранулоцитозом, лихоманкою та високим ризиком дисемінації призначають амфотеріцин В. Терапія системних і глибоких кандидозів повинна бути з самого початку дуже агресивною: амфотеріцин В у наростаючих дозах вводять інколи до кількох місяців. Ефективним є поєднання амфотеріцину В із флуконазолом. З метою зниження нефротоксичної дії амфотеріцину В доцільно вводити його у вигляді жирових емульсій. Амбізом — ліпосомальний амфотеріцин В — має більшу ефективність і менше побічних проявів (мієлосупресія, нефротоксичність, гіпокаліємія, гіпомангіємія) [11].

Існує багато патогенних штамів *Aspergillus*, але найбільш клінічно значущі — це *Aspergillus fumigatus i Aspergillus flavus*. При глибокому агранулоцитозі інвазивні та дисеміновані форми аспергильозу виявляються практично не чутливими до терапії амфотеріцином та ітраконазолом. У стаціонарах конідії *Aspergillus* можуть колонізувати повітря, систему вентиляції. Інгаляція конідій у параназальні синуси і легені є основними вхідними воротами для інфекції. Патологічні стани, що викликані цим збудником, можуть варіювати від безсимптомної колонізації до утворення аспергільоми та інвазивних аспергильозів. Основним препаратом для лікування аспергильозу є також амфотеріцин В, але його терапевтичний ефект залежить від раннього виявлення захворювання. Хво-

рим з гранулоцитопенією та лихоманкою протягом 7 днів обов'язково емпірично призначають амфотеріцин В у дозі 0,5 мг/кг. Якщо діагностовано аспергильоз, доза амфотеріцину негайно збільшується до 1,0–1,5 мг/кг. Тривалість терапії встановлюється індивідуально. Припинення лікування амфотеріцином В можливе тільки при відновленні кількості гранулоцитів у периферичній крові. В окремих випадках є доцільним додавання до амфотеріцину ітраконазолу. Приблизно у половини пацієнтів після повторних курсів ХТ виникає рецидив аспергильозу. Тому деякими авторами пропонується проводити профілактичні курси амфотеріцином В і ітраконазолом за 48 год до початку реіндукційної терапії і продовжувати їх до відновлення гемопоєзу [6].

Дуже загрозливим ускладненням цитостатичного лікування є **некротична ентеропатія**, що виникає внаслідок ураження слизової оболонки тонкої та товстої кишки і часто супроводжується ентеральною кровотечею. Найбільш тяжкі її прояви — це перитоніт та грамнегативний сепсис. Для попередження цього ускладнення треба вчасно починати антибактеріальну та протигрибкову терапію, що описана раніше. При виникненні симптомів ентеропатії до лікування додають антибіотики, що не абсорбуються, внутрішньо — гентаміцин 200 мг/добу, канаміцин 1,5 г/добу або поліміксин М 0,5 г 4 рази на добу. Крім того, треба перевести хворого на повне парентеральне харчування, дотримуючись енергетичної цінності 30–45 ккал/кг/добу при об'ємі загальної кількості рідини 35–40 мл/кг/добу [4]. Для попередження ентеропатії, що виникла внаслідок застосування проміжних та високих доз метотрексату, використовують антидот метотрексату кальцій фолінат, який необхідно починати вводити через 24 год після цитостатику і у подальшому за схемою в індивідуально розрахованій дозі.

Ще актуальнішою проблемою, ніж некротична ентеропатія, є **псевдомембранозний коліт**, виникнення якого пов'язане з тривалим застосуванням антибіотиків широкого спектра дії. Відомо, що найчастіше це ускладнення зумовлюється грампозитивним анаеробом *Clostridium difficile*. Лікування псевдомембранозного коліту складається з негайної відміни антибіотика, що став причиною розвитку коліту, та призначення ванкоміцину внутрішньо по 125 мг 4 рази на добу або метронідазолу внутрішньо по 250 мг теж 4 рази на добу [17].

Для профілактики **вірусної інфекції** застосовують ацикловір по 5 мг/кг кожні 8 год, оральний ганцикловір 3 г/добу. При виникненні лихоманки нез'ясованого генезу в період важкої мієлосупресії необхідно виключити CMV-вірусемію молекулярно-біологічними методами, зокрема за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Лікування CMV-інфекції, що доведена, включає внутрішньовенне введення ганцикловіру у дозі 10 мг/кг/добу та імуноглобуліну для внутрішньовенного введення в дозі 0,4 г/кг/добу 4 дні [5, 9].

За останні роки досягнуті значні успіхи в лікуванні хворих на ГЛ. Однак ці результати погіршуються при виникненні у пацієнтів цієї групи такого загрозливого ускладнення як вірусні гепатити В і С. Їх виникнення у період проведення специфічної ХТ призводить до необхідності припинення терапії, що знижує ефективність лікування й підвищує частоту рецидивів. Базисну терапію вірусних гепатитів В і С становлять препарати рекомбінтантного інтерферону альфа. Застосування інтерферону альфа при лікуванні вірусних гепатитів зумовлено його протівірусною та імуномодуючою дією. Основним показанням для призначення інтерферонів при парентеральних гепатитах є реплікація вірусу, що найкраще виявляють методом ПЛР. Головною метою протівірусної терапії у таких випадках є контроль інфекційності вірусу, а також попередження розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярного раку.

Нормальне функціонування імунної системи можливе тільки в умовах білково-енергетичної достатності, що потребує адекватного харчування. Порушення харчування — важлива проблема в онкогематологічній практиці. Впродовж перебігу захворювання та лікування пухлинного процесу підвищуються процеси катаболізму, виникає інтоксикація, зменшується маса тіла. Нудота та блювання на фоні ХТ, стоматити та інші ускладнення погіршують нормальне харчування та забезпечення організму необхідними речовинами. Для поповнення абсолютно необхідних для підтримки життєвих функцій запасів енергії включаються механізми глюконеогенезу, що поглиблює процеси катаболізму, наслідки чого можуть бути фатальними. Тому вкрай важливою є проблема адекватного харчування хворого гематологічного профілю, як ентерального, так і парентерального, розрахунок необхідної енергетичної цінності якого наведено вище. Для профілактики *нудоти та блювання* застосовують антиеметики: тропісетрон 5 мг/добу, ондансетрон 8 мг 2–3 рази на добу, осетрон та інші.

При лікуванні *геморагічного синдрому*, що виник на фоні критичної тромбоцитопенії, застосовують трансфузії тромбоконцентрату. Якщо розвинувся *ДВЗ-синдром*, крім тромбоконцентрату, необхідні трансфузії свіжозамороженої плазми (800–1000 мл/добу) із одночасним застосуванням гепарину (до 5000 од. на одну дозу плазми). У випадках важких лейкоемічних коагулопатій, насамперед при гострій промієлоцитарній лейкемії, у комплексну терапію включають високі дози інгібіторів протеолізу — контрікалу, апротиніну та ін. При кровотечах, що загрожують життю хворого, застосовують рекомбінантний активований фактор VII (НовоСе-вен) у дозах, які рекомендуються при тромбоцитопатіях та гемофілії — 90 мг/кг внутрішньовенно болюсно кожні 2–4 год до зупинки кровотечі під контролем коагулограми [10].

ЛІТЕРАТУРА

1. **Алехина ЛК, Клясова ГА, Сперанская ЛЛ і др.** Грамотрицательные бактериемии при нейтропении. Матер I Всерос съезда гематол (16–18 апреля 2002 г, Москва). 2002: 38.
2. **Багирова НС, Дмитриева НВ.** Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре. Инфекции и противомикробная терапия 2001; (3): 178–82.
3. **Волкова МА.** Клиническая онкогематология. М: Медицина. 2001. 576 с.
4. **Волкова МА.** Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор граноцит и его клиническое применение. Тер архив 1998; (4): 80–4.
5. **Долгих МС.** Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов. Тер архив 2001; (11): 59–65.
6. **Клясова ГА, Савченко ВГ.** Тактика антибиотической терапии инфекционных осложнений у больных с критической нейтропенией. Проблемы гематол 1998; (4): 54–60.
7. **Митюшкина ТА, Овечкина НВ, Кац ТГ і др.** Значение микробиологических исследований для повышения эффективности профилактики и лечения инфекций у иммунокомпрометированных больных. Гематол трансфузиол 1998; 43 (6): 22–5.
8. **Птушкин ВВ, Сидоренко СС.** Лечение и профилактика инфекции у больных с нейтропенией. Учебно-метод пособие для врачей Nextar. М, 2000. 49 с.
9. **Рехтина ИГ.** Цитомегаловирусная мононуклеозная реакция как причина лихорадки неясного генеза. Тер архив 2001; (11): 65–7.
10. **Третяк НН, Горяинова НВ, Перехрестенко ТП.** Современные возможности гемостатической терапии угрожающих жизни кровотечений у больных острыми миелобластными лейкоемиями. Гематология і переливання крові 2006: 350–3.
11. **Beyer J, Schwartz S, Heinemann V, et al.** Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother 1994; **38**: 911–7.
12. **Carratala J.** The antibiotic-lock technique for therapy of «highly needed» infected catheters. Clin Microbiol Infect 2002; (8): 282–9.
13. **Como JA, William E.** Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. Drug therapy 1994; **330**: 263–70.
14. **Johnston E, Kinstler J, Blackwell S, et al.** Randomized dose-escalating study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2000; **18**: 2522–8.
15. **Ozer H, Armitage JO, Bennet CL, et al.** 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. J Clin Oncol 2000; **18**: 3558–85.
16. **Robert E, Eugene J, William E, Sally H.** Case records of the massachusetts general hospital. Drug therapy 1994; **334**: 1461–6.
17. **Rolston Kenneth VI, Tarrand Jeffrey J.** Pseudomonas aeruginosa - still a frequent pathogen in patients with cancer. 11-year experience at a comprehensive cancer center. Clin Infect Diseases 1999; **29** (2): 463–4.

ALGORITHMS OF THERAPY OF ACCOMPANIMENT AT ACUTE LEUKEMIES

N.M. Tretyak, N.V. Goryainova, O.V. Basova

Summary. In the article the basic methods of prophylaxis and treatment of widespread complications are presented at acute leukemias. Most accent is done on infectious-inflammatory processes, shown and grounded own method of fight against these complications.

Key Words: acute leukemia, complications, treatment.