

**Н.М. Третяк****Т.П. Перехрестенко***Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Київ, Україна***Ключові слова:** множинна міелома, ускладнення, супровідна терапія.

## СУПРОВІДНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЕЛОМУ

**Резюме.** У статті висвітлені основні патогенетично зумовлені ускладнення множинної міеломи та представлені методи їх корекції. На підставі відображення різноманітної патології, що супроводжує перебіг даного захворювання, підкреслена необхідність застосування комплексної та своєчасної терапії підтримки, яка спрямована не тільки на боротьбу з існуючими ускладненнями, але й на попередження їх виникнення.

Супровідна терапія є обов'язковою та невід'ємною частиною лікування хворих на гемобластози. Слід відзначити, що не тільки інтенсифікація терапії, але й накопичення досвіду з догляду пацієнтів з онкозахворюваннями суттєвим чином змінили загальні результати лікування. Застосування сучасних методів супровідної терапії знизило відсоток пацієнтів, що вмирають внаслідок ускладнень. За останнє 10-річчя вдалося знизити частоту ранньої летальності при лікуванні захворювань системи крові майже на 10% [1].

Супровідна терапія при множинній мієломі (ММ) проводиться з метою попередження та лікування ускладнень, покращання якості життя хворих, полегшення їх страждань. Вона включає широкий спектр різноманітних методів корекції гемостазу, що передбачає проведення інфузійно-детоксикаційної терапії, засобів екстракорпоральної гемокоорекції, гемокомпонентної та імунокоригуючої терапії, лікування інфекційних ускладнень, застосування ростових факторів, препаратів, що впливають на фосфорно-кальцієвий обмін тощо.

Одним із найбільш агресивних ускладнень ММ є пухлинне ураження кісток скелета, що проявляється нестерпними болями. Вогнища деструкції часто супроводжуються патологічними переломами, які призводять до інвалідизації хворих. Суттєвою ознакою пухлинного процесу є гіперкальціємія, що супроводжується неврологічними та кардіологічними симптомами, ураженням нирок [2]. Вплив на процеси остеолізу при ММ здійснюється проведенням безпосередньо протипухлинної терапії, що зумовлює зменшення маси пухлини і концентрації остеокластактивуючих факторів та застосуванням препаратів, що позитивно впливають на деструктивний процес у кістках скелета, ліквідують біль та нормалізують фосфорно-кальцієвий обмін.

На сьогодні найбільш ефективними препаратами, що знижують інтенсивність резорбції та зменшують кісткову масу, осалгічний синдром та гіперкальціємію, є бісфосфонати (БФ) (клодронат, памідронат, бондронат, золедроновна кислота та інші). У відділенні захворювань системи крові Інституту гематології та трансфузіології частіше застосовують такі представники групи БФ, як клодроновна (клодронат) та золедроновна кислота.

Клодронат є цитотаксичним для остеокластів. Він здатний впливати безпосередньо на активність остеобластів, зменшувати їх кількість та водночас обмежувати диференціювання їх попередників. Крім того, вплив клодронату на остеокласти відбувається внаслідок стримування активності таких цитокинів, як простагландини, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин. При гіперкальціємічних станах цей препарат знижує рівень сироваткового кальцію. Між тим у хворих з нормальним вмістом кальцію у плазмі крові дія препарату, що направлена на зниження резорбції кістки, проявляється у вигляді скороченого виведення з сечею кальцію та гідроксипроліну.

В останні декілька років з'явилися повідомлення про здатність БФ безпосередньо впливати на клітини пухлини або на процес метастазування шляхом зниження пухлинної інвазії та адгезії. Виявлено стимулювальну дію цих препаратів на апоптоз мієломних та стромальних клітин. Відзначено, що він активно індукується у клітинах пухлини памідронатом та золедроновною кислотою [3]. Активніше пригнічується ріст патологічних клітин при комбінації цих препаратів з дексаметазоном [4].

БФ існують у вигляді пероральної та внутрішньовенної форм. Проте результатами чисельних випробувань доведено, що найкращий ефект досягається при внутрішньовенному застосуванні препаратів. Швидко відбувається ліквідація гіперкальціємії, попередження остеолізу та остеопорозу, значно зменшується больовий синдром. До сьогодні невідома оптимальна тривалість терапії БФ. Деякі дослідники рекомендують починати лікування відразу після встановлення діагнозу та продовжувати протягом усього періоду захворювання, навіть у тих випадках, коли в кістках ще немає вогнищ деструкції, тобто для профілактики кісткових уражень. Експерти Американської спілки клінічної онкології вважають, що терапія БФ повинна тривати доти, доки її користь буде перевищувати незручності, які пов'язані з необхідністю щомісячних внутрішньовенних введення цих препаратів, або до виникнення можливих серйозних ускладнень. Ці ж автори вважають, що відміна БФ після кількох років терапії уже через 2 міс призводить до відновлення демінералізації та резорбції кісткової тканини з негативними клінічними наслідками. При будь-яких режимах застосу-

вання БФ необхідно проводити постійний моніторинг функції нирок.

Як приклад застосування клодронату наводимо стислі дані з історії хвороби. У відділенні захворювань системи крові Інституту гематології та трансфузіології на лікуванні перебувала *хвора Д.*, 48 років, з діагнозом «множинна мієлома». На момент госпіталізації стан хворої оцінювали як тяжкий, вона не спроможна була рухатися самостійно. За даними рентгенологічного дослідження відзначали ураження кісток черепа, ребер, хребта з патологічним переломом Th VIII і правої ключиці. Пацієнтці призначений курс ПХТ за схемою М-2 та клодронат у дозі 300 мг внутрішньовенно протягом 5 днів. Уже на 10-й день після курсу терапії хвора могла самостійно підніматися, сидати в ліжку, піднімати руки, справляти фізіологічні потреби практично без сторонньої допомоги. Під час госпіталізації загальний стан хворої за шкалою ECOG оцінювався у 4 бали. Після першого курсу лікування — у 2, після другого — у 1 бал.

Відомо, що в комплексному лікуванні хворих онкологічного профілю важливе місце займає проведення інфузійно-детоксикаційної терапії (ІТ). При терапії хворих на ММ — це один із найголовніших компонентів супровідної терапії. Активна ІТ важлива для досягнення повної ремісії у цієї групи хворих [2]. Об'єм її становить 1,5–2,5 л/м<sup>2</sup> залежно від ступеня інтоксикації, гіперкальціємії, віку хворого, наявності супутньої патології, функції нирок, серця, стадії патологічного процесу. Програми ІТ містять базисні, коригуючі та симптоматичні засоби. Базисними є альбумін, гемодез, 5% розчин глюкози. Коригуючі засоби призначають при порушеннях водно-електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги (0,9% натрію хлориду, 0,5% розчин калію хлориду, 3% розчин натрію бікарбонату та інші). Інтоксикація призводить до погіршення реологічних властивостей крові, уповільнення швидкості кровотоку та до агрегації формених елементів крові у капілярному руслі, тому показаними є розчини, яким притаманні реологічні та антигіпоксичні властивості. До них належать реополіглокін, лактасол, ацесоль. Детоксикаційна дія осмотичних діуретиків (манітола, сорбітола) пов'язана з посиленням вивідної функції нирок. Основними показаннями до їх застосування є функціональна ниркова недостатність, стан позаклітинної гіпергідратації, ішемія нирок. Для підвищення ефекту детоксикації застосовується форсований діурез, в основі якого лежить активація сечовивідних властивостей нирок.

При недостатній ефективності гемоділюції використовують методи екстракорпоральної гемокорекції. Виділяють дві основні групи таких методів: 1) сорбційна (плазмосорбція, гемосорбція, ентеросорбція), 2) аферезна (плазмаферез (ПФ), кріоферез, тромбо-, лейко-, лімфо-, еритроцитаферез). У відділенні захворювань системи крові Інституту

гематології та трансфузіології при лікуванні хворих на ММ активно застосовується ПФ.

Проведення лікувального ПФ супроводжується цілим комплексом різноманітних ефектів. Найважливішим серед них є покращання реологічних властивостей крові, що зумовлено зниженням вмісту патологічного білка і фібриногену, зниженням онкотичного тиску плазми та в'язкості крові. ПФ справляє значний імунокоригуючий ефект завдяки зниженню рівня ЦІК, ІЛ-2, збільшенню абсолютної кількості CD 3+, підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів, а також є найбільш потужною детоксикаційною операцією [5]. Оптимальним є проведення 3–4 сеансів ПФ через 1–2 дні з видаленням 30–40% об'єму циркулюючої плазми. Основними показаннями до застосування ПФ є парапротеїнемія та гіпервіскозний синдром, що супроводжуються гемокоагуляційними та реологічними розладами, хронічною нирковою недостатністю (ХНН), хронічною серцевою недостатністю, синдромом ендогенної інтоксикації, первинною та вторинною хіміорезистентністю. Застосування лікувального ПФ у хворих з ХНН не тільки знижує рівень кінцевих продуктів азотистого обміну (креатиніну, сечовини) та регресує клінічні симптоми уремічного синдрому, але й виводить разом із плазмою парапротеїни, що відповідає за розвиток ниркової недостатності [6]. Цей метод покращує процеси мікроциркуляції в нирках, що запобігає ураженню канальцевого апарату та сприяє підвищенню фільтраційної та реабсорбційної властивості нирок.

Гемосорбцію застосовують при тяжкому та вкрай тяжкому ступені інтоксикації, коли утворюється велика кількість біологічно активних речовин та токсичних пептидів. Гемосорбція виводить токсичні речовини безпосередньо із кровотоку. Застосування цього виду гемокорекції є ефективним у хворих із септичними ускладненнями. Внаслідок проведення навіть двох операцій після неефективного лікування антибіотиками, використання імунокоректорів нерідко відзначають виражений терапевтичний ефект з ліквідацією септичного процесу. Це зумовлено прямим поглинанням мікроорганізмів та продуктів їх життєдіяльності гемосорбентами. Найчастішими ускладненнями при проведенні гемосорбції є ті, що пов'язані з неадекватною гепаринізацією і можуть призвести до розвитку геморагічних ускладнень.

Плазмосорбція забезпечує високе очищення плазми крові та малу реактогенність при реінфузії хворому. У пацієнтів зникає нудота, загальна слабкість, пітливість, відзначають зниження рівня загального білка, креатиніну, АлАТ, парапротеїну, в'язкості крові. Показаннями до проведення плазмосорбції є інтоксикація III–IV ступеня, наявність антитіл до формених елементів крові та імунних комплексів, токсико-алергічний гепатит зі значним порушенням функції печінки. Достатнім є проведення 2–3 сеансів з інтервалом у 2–3 дні.

Виникнення інфекційних ускладнень у хворих на ММ зумовлено порушенням клітинної та гуморальної ланок імунітету, активацією ендогенної інфекції, розвитком лейкопенії та гранулоцитопенії внаслідок ХТ. Для ММ характерним є різке зниження рівня Ig основних класів. Гуморальний імунодефіцит підвищується навіть до повної агаммаглобулінемії, що збільшує схильність до бактеріальної інфекції у цих хворих [7, 8]. У пацієнтів з ХНН імовірність приєднання інфекційних ускладнень зростає. Водночас будь-яка інфекція у хворих на ММ може викликати розвиток гострої ниркової недостатності.

Лікування інфекційних ускладнень проводять згідно з загальними правилами терапії хворих з імунодефіцитом з урахуванням даних бактеріологічного дослідження крові, сечі, мокроти. Вибір першого препарату зазвичай здійснюється емпіричним шляхом залежно від клінічної та епідеміологічної ситуації. Перевага надається цефалоспорином III та IV покоління, захищеним пеніцилінам, фторхіналонам нової генерації. Аміноглікозиди намагаються не застосовувати, зважаючи на їх підвищену нефротоксичність. Карбопеніми є препаратами резерву, їх застосовують при тяжких формах пневмонії та інших інфекційних ускладненнях, що виникли головним чином на фоні цитостатичної мієлодепресії. Широка спектра та висока бактерицидна активність забезпечують ефективність цих препаратів у хворих групи ризику при лихоманці невідомого генезу. Правильність вибору антибіотика оцінюється через 3 дні після його призначення. Основними критеріями ефективності слід вважати позитивну динаміку лихоманки та інтоксикації. В іншому випадку після мікробіологічної ідентифікації бактеріальної флори проводять корекцію терапії.

Окрім бактеріальних, нерідко виникають мікотичні інфекції. Крім того, спостерігається їх безперервне зростання зі збільшенням спектра потенційних патогенів. До найбільш розповсюджених мікозів відноситься кандидоз. Основними клінічними ознаками кандемії або гострого дисемінованого кандидозу є лихоманка, що резистентна до антибіотиків широкого спектра дії, біль у поперековій ділянці, порушення функції нирок, погіршення зору, ендoftальміт, макулопапульозний висип, підшкіряні абсцеси. Ефективним протигрибковим препаратом є флуконазол. При стійкій лихоманці його призначають по 400 мг перорально 3 дні, потім по 200 мг щодня протягом тривалого часу залежно від ефекту.

Попередження грибкової інфекції — складна задача. Застосування з цією метою різноманітних антимікотичних препаратів, таких як ітраконазол, флуконазол, амфотеріцин В, явних переваг жодного з них не виявило. Необхідно лише підкреслити, що пацієнтам з лихоманкою показано призначення протимікотичних препаратів, не очікуючи бактеріологічного підтвердження. Рання емпірична терапія значно знижує летальність унаслідок цієї інфекції.

Наводимо клінічний приклад. У відділення поступив *хворий М.*, 65 років, з діагнозом «множинна мієлома» для проходження чергового (3-го) курсу ХТ за стандартною схемою мелфалан + преднізолон. На другий день госпіталізації пацієнт скаржився на підвищення температури до 37,7 °С, головний біль, загальну слабкість. Ранком наступного дня температура тіла становила 38,4 °С, виникла пітливість, ниючий біль у попереку. В аналізі крові кількість лейкоцитів становила  $2,7 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерних нейтрофілів 5%, сегментоядерних 40%, лімфоцитів 45%, моноцитів 10%. У аналізі сечі кількість білка — 0,23 г/л, лейкоцитів — 7–10 у п/з. Інші показники утримувалися у межах норми. Об'єктивних ознак наявності запального процесу не виявлено. Хворому призначали цефтазидім у дозі 1 г кожні 8 год. На третій день лікування температура становила 38,3 °С. Було прийнято рішення провести заміну антибіотика, хворому призначили тикарцилін і клавуланову кислоту (Тіментін) у дозі 3,2 г тричі на добу. Попередні дані бактеріологічного дослідження крові, мокроти не виявили патологічного росту мікроорганізмів. Стан хворого не покращувався. Рентгенологічне дослідження легенів також не виявило ознак запального процесу. І тільки після призначення хворому флуконазолу у дозі 300 мг на добу вже на 2-й день терапії температура знизилася до 37,3 °С. На 4-й день лікування антимікотичним препаратом хворий почувався задовільно, температура тіла не перевищувала 37,1 °С, що дало змогу через декілька днів розпочати наступний курс хіміотерапії (ХТ).

Відомо, що у пацієнтів з ММ відзначають глибокий імунодефіцит, для лікування якого необхідно призначення імунокоректорів, що нормалізують імунореактивність організму, водночас із проведенням антибактеріальної терапії. З цією метою застосовують препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення (сандоглобулін, пентоглобін, імуноглобулін людський нормальний). Їх використання забезпечує підвищення імунного захисту організму хворого на ММ по відношенню практично до всіх інфекційних агентів. Кожен з імуноглобулінів є полівалентним імуноглобуліном людини. Усі вони містять повноцінні біологічно інтактні імуноглобуліни у стабільній формі: IgG як основний компонент, IgA та IgM у підвищених концентраціях. Ці препарати мають широкий спектр опсонізуючих та нейтралізуючих антитіл проти бактерій, вірусів та інших збудників.

Внаслідок специфічного ураження ниркових клубочків у більшості хворих на ММ розвивається анемічний синдром. За умови успішного лікування хіміотерапевтичними препаратами, зменшення пухлинної маси та покращання функції нирок, анемія зникає. Якщо вміст гемоглобіну становить нижче 70 г/л, необхідно проведення трансфузії еритроцитарної маси. Навіть помірна анемія часто є причиною незадовільної якості життя хворих, що проявляється швидким втомлюванням, порушенням



сну, дратівливістю тощо. Гемокомпонентна терапія нерідко супроводжується неконтрольованим негативним впливом на імунітет та систему згортання [9]. Гемотрансфузії призводять до імуносупресії і, як наслідок, до приєднання інфекційної інфекції. Інфузії еритроцитарної маси викликають також імунизацию хворого відсутніми у нього антигенами з важкопрогнозованими наслідками та пригнічують регенераторну активність еритроїдного паростка [10]. Одна з найактуальніших та складних проблем — це перенесення інфекцій при переливанні компонентів крові. У 10–20% хворих, яким хоча б один раз проводили переливання крові, діагностують вірусний гепатит В чи С. Необхідно також враховувати можливість зараження ВІЛ та ЦМВ. Гемотрансфузії можуть знизити продукцію ендogenous еритропоєтину і призвести до подальшого пригнічення еритропоєзу.

Великим досягненням у корекції анемії при гемобластозах стала раціональна терапія рекомбінантним еритропоєтином (рЕПО), що має ряд переваг перед трансфузійною політикою, як то: фізіологічне лікування, можливість амбулаторної терапії, задовільна переносимість, значне покращання якості життя. Застосування рЕПО знизило потребу в гемотрансфузіях на 60%. Разом з тим на сьогодні питання, коли слід розпочинати лікування, при яких показниках гемоглобіну, залишається відкритим. Оптимальна доза рЕПО, яка дозволяє досягти необхідного ефекту, дорівнює 450 мг/кг маси тіла хворого на тиждень. Згідно з лінійною аналоговою шкалою LAST, де оцінюється енергійність, здатність виконувати повсякденні справи та якість життя, рекомендовано розпочинати терапію пацієнтам з ММ при рівні гемоглобіну нижче 90 г/л. Саме при цих показниках якість життя хворих значно погіршується [11].

Таким чином на сучасному етапі лікування хворих на ММ неможливе без супровідної терапії, суть якої полягає у попередженні та лікуванні різноманітних ускладнень. Одним із найважливіших умов якісного лікування є не тільки вибір протипухлинної терапії, але також і адекватна та вчасна підтримувальна терапія.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН. Лечение острых лейкозов. М: МЕДпресс-информ, 2004. 223 с.
2. Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ. Множественная миелома. СПб: Диалект, 2004. 448 с.
3. Derrene S, Amiot M, Barrille S. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. J Bone Miner Res 1999; 14: 48–56.
4. Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. Leukemia 2000; 14: 841–4.
5. Голенков АК, Шабалин ВН. Множественная миелома. СПб: Гиппократ, 1995. 144 с.
6. Viertel A, Weidmann E, Ditting T, Geiger H. Management of renal complications in patients with advanced multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2000; 38: 513–9.
7. Чеботкевич ВН, Абдулкадыров КМ, Кайтаджан ЕМ. Диагностика инфекционных осложнений у больных лейкозами и реципиентами костного мозга. Пособие для врачей. СПб, 1996. 225 с.
8. Третяк НН, Гордиенко АИ, Павлюк РП и др. Коррекция иммунных нарушений у больных множественной миеломой. I Национальный конгресс Украины з імунології, алергології та імунореабілітації. Збірник тез, Алушта, 1998: 23.
9. Абдулкадыров КМ. Гемокомпонентная терапия при заболеваниях крови. Клин мед 1994; 2: 10–3.
10. Jaar B, Baillok C, Viron B, et al. Long-term effects of recombinant human erythropoietin in bone marrow progenitor cells. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (7): 614–20.
11. Сараева НО, Потрачкова ТГ, Белов АЮ. Эритропоэтин: лечение анемии и качество жизни у больных множественной миеломой и хроническим миелолейкозом. Гематол и трансфузиол 2006; 51: 28–31.

## SUPPORT THERAPY OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

N.M. Tretyak, T.P. Perekhrestenko

**Summary.** This article shows main pathogenetic complications, that lead to multiple myeloma and presents methods of its correction. The necessity of the application of the integrated and timely treatment based on the demonstration of the various pathology, that supports course of this illness. This therapy directed not only to the fight with existing complications, but also to the prevention of its emergence.

**Key Words:** multiple myeloma, complications, support therapy.