

# Маркери ендогенної інтоксикації та інфузійно-трансфузійна терапія хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії

С.В. Видиборець<sup>1</sup>, І.Р. Гартовська<sup>2</sup>, Є.О. Борисенко<sup>2</sup>, О.В. Майко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київський обласний онкологічний диспансер

<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова

Метою даного дослідження стало визначення клінічної значущості рівня молекул середньої маси (МСМ) у хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії. У дослідження були включені 63 хворі на гострі лейкози віком від 20 до 71 року (медіана – 42 роки), яким проводили інтенсивну хіміотерапію, що належить до IV класу гематологічної токсичності. Контролювали вміст МСМ в сироватці крові до початку і в процесі проведення хіміотерапії, в період розвитку мієлотоксичного агранулоцитозу і в кінці лікування. Разом із зазначеним проводили оцінювання гематологічних зрушень, змін біохімічних показників, а також стану важкості за шкалою APACHE II і дисфункцій органів за шкалою SOFA. Визначали наявність або відсутність синдрому системної запальної відповіді. У результаті проведених досліджень встановили достовірне підвищення рівня МСМ на фоні змін інших лабораторних показників. Установлено прямий корелятивний зв'язок рівня МСМ з тяжкістю стану за шкалою APACHE II і дисфункцій органів за шкалою SOFA. За допомогою багатфакторного аналізу визначили роль підвищеного рівня МСМ як додаткового критерію несприятливого прогнозу при гострому лейкозі.

**Ключові слова:** молекули середньої маси, гострі лейкози, шкали тяжкості стану, прогноз.

Сучасні схеми лікування гострих лейкозів (ГЛ) цитостатиками, гормональними препаратами, методами трансплантації, застосування генної, імунної терапії привели до збільшення тривалості життя та подовження безрецидивних періодів хвороби, але проблема, в цілому, далека від остаточного вирішення [3–7].

Підвищення ефективності лікування ГЛ у багато чому досягнуто завдяки застосуванню схем високодозової хіміотерапії та трансплантації стовбурових клітин, що, однак, супроводжується розвитком небезпечних для життя ускладнень [4–6]. Їхній спектр багатогранний, але найважчими вважають сепсис, септичний шок, геморагічний синдром, інтоксикаційний синдром, і як наслідок – дисфункції органів. Синдром поліорганної недостатності створює серйозні проблеми для гематологічних хворих. Добре висвітлені порушення функцій життєво важливих органів при ГЛ – легень, нирок, печінки, мозку, міокарда [4–7]. Разом з тим залишаються недостатньо вивченими явища ендогенної інтоксикації, що супроводжують застосування схем високодозової хіміотерапії. Визнання показника вмісту молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові як універсального маркера метаболічного ендотоксикозу зумовлене відносною доступністю його кількісного визначення та високою достовірністю методів [1]. МСМ – це речовини білкового походження, що не утворюють осад з трихлороцтовою кислотою. В основному МСМ є олігопептида-

ми з молекулярною масою 500–1500 D, характеризуються високим вмістом моноамінодикарбонових і низьким – ароматичних амінокислот [1, 2]. Залишається неуточненою роль МСМ у патогенезі ендотоксикозу, поліорганної дисфункції у хворих на ГЛ. Інтенсифікація курсів хіміотерапії вимагає системного підходу до оцінювання тяжкості стану пацієнтів у процесі лікування. На нашу думку, вивчення вмісту МСМ в сироватці крові може сприяти виявленню додаткових критеріїв ранньої діагностики поліорганної недостатності і обґрунтуванню необхідності медикаментозної корекції даних розладів. Оскільки вивчення вмісту МСМ під час лікування хворих на ГЛ залишилось поза увагою дослідників, ми вирішили надолужити це упущення.

**Мета дослідження:** визначити клінічну значущість вмісту МСМ у сироватці крові у хворих на ГЛ в процесі інтенсивної хіміотерапії та відповідної супровідної інфузійно-трансфузійної терапії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 63 хворих (жінок – 32, чоловіків – 31) на ГЛ віком від 20 до 71 року (медіана – 42 роки). Розподілення хворих за нозологічними формами було наступним: з гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ) – 36 осіб, а гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) – 27 осіб. Контрольну групу склали 35 первинних донорів. Критеріями включення до групи дослідження були: верифіковане захворювання на ГЛ, факт призначення інтенсивної хіміотерапії, можливий розвиток нейтропенії та інфекційних ускладнень. Хіміотерапія, що застосовували хворим згідно з протоколами лікування [3], належить до IV класу (за класифікацією ВООЗ) гематологічної токсичності CTC NCIC та призводить до виникнення глибокої нейтропенії. Під час хіміотерапії усі хворі отримували стандартну підтримувальну терапію кристалідами щодобово в об'ємі 2–3 л/м<sup>2</sup> поверхні тіла з включенням до складу гідрокарбонату натрію 1,5–2 ммоль/кг на добу та хлориду калію – 2–4 ммоль/кг на добу. Анемію коригували замісною терапією еритроцитвмісними засобами для підтримання гематокриту не нижче 25–30%, тромбоцитопенію – замісною терапією концентратом тромбоцитів до безпечного рівня. У разі виникнення розладів коагуляційного гемостазу призначали замісну терапію трансфузіями свіжозамороженої плазми. Корекцію електролітних розладів в постінтоксикаційний період проводили із застосуванням загальноприйнятих методик розрахунків. Добова доза хлориду калію в окремих випадках досягала 300 ммоль. При неможливості харчування через рот внаслідок тяжкого мукозиту і ентеропатії призначали парентеральне харчування. У випадках дихальної недостатності проводили заходи респіраторної підтримки, починаючи від збільшення концентрації кисню у повітрі, що вдихалося, закінчуючи проведенням відповідних режимів штучної вентиляції легень.

Динаміка показників гомеостазу в обстежених хворих

| Показник                     | До лікування        | 3-5-а доба          | 10-19-а доба        | Завершення лікування | p       |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------|
| МСМ, од.                     | 0,24±0,0082         | 0,36±0,001          | 0,691±0,002         | 0,321±0,002          | 0,001   |
| Лейкоцити, тис/мкл           | 5,8(3,8-11,0)       | 3,2(1,8-5,1)        | 0,6(0,4-0,9)        | 2,1(1,2-5,3)         | 0,00001 |
| Гематокрит, %                | 28,3 (25,4-32,8)    | 26,2 (23,5-31,7)    | 23,7 (21,1-26,5)    | 24,3 (22,1-28,5)     | 0,00001 |
| Натрій, ммоль/л              | 145,0 (142,5-147,5) | 141,5 (135,5-147,5) | 138,0 (131,0-142,8) | 142,0 (140,0-146,0)  | 0,007   |
| Калій, ммоль/л               | 4,15 (3,85-4,47)    | 4,04 (3,75-4,34)    | 3,96 (3,31-4,46)    | 3,99 (3,51-4,52)     | 0,372   |
| pH                           | 7,41 (7,37-7,44)    | 7,39 (7,34-7,47)    | 7,43 (7,31-7,54)    | 7,42 (7,39-7,45)     | 0,01    |
| pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.  | 74,7 (66,0-80,7)    | 80,2 (71,3-91,0)    | 76,7 (68,4-83,4)    | 73,4 (66,8-96,4)     | 0,097   |
| pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст. | 38,45 (34,0-40,8)   | 37,3 (34,0-40,8)    | 33,6 (30,0-36,2)    | 35,6 (32,6-37,2)     | 0,027   |
| APACHE II                    | 9 (7-11)            | 9 (7-14)            | 16,5 (13-19)        | 9 (7-11)             | 0,0015  |
| SOFA                         | 2 (0-3)             | 2 (0-3)             | 4 (4-5)             | 3 (2-3)              | 0,0001  |

Примітка: p – критерій Фрідмана для повторних порівнянь.

Тяжкість стану оцінювали за шкалою APACHE II (Acute physiology and chronic disease evaluation II), органні дисфункції – за шкалою SOFA (Sequential organ failure assessment). Розрахунок балів шкали APACHE II проводили за клінічними і лабораторними критеріями. Клінічні фактори включали частоту серцевих скорочень, дихання, величини артеріального тиску, температури тіла, оцінку неврологічного статусу за шкалою Глазго. Із лабораторних параметрів оцінювали показники гематокриту, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, концентрацію креатиніну і білірубину у сироватці крові, проводили моніторинг кислотно-лужної рівноваги та оксигенації крові.

Вміст МСМ визначали за методикою Н.І. Габрієлян, В.І. Ліпатової (1984) [1]. Результати дослідження вмісту МСМ у сироватці крові обстежених виражали в умовних одиницях (од.) оптичної щільності, що визначали цілими значеннями в 1 мл сироватки крові.

Усі значення, які ми контролювали і були необхідні для розрахунку балів за шкалами APACHE II і SOFA, вивчали до призначення хіміотерапії та в динаміці лікування – на 3–5-у добу після призначення хіміотерапії, в період очікуваного виникнення нейтропенії (10–19-а доба від початку хіміотерапії) і в заключній стадії лікування. Паралельно визначали наявність або відсутність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) за критеріями ACCP/SCCM, що були прийняті в 1992 році.

Отримані дані аналізували за допомогою статистичної програми Statistica 6.0 від Statsoft. Статистичну достовірність оцінювали за допомогою непараметричних методів Манна–Уїтні і Уїлкоксона (для залежних порівнянь), критерію ксі-квадрат ( $\chi^2$ ). При порівнянні понад двох груп застосовували непараметричний тест Крускала–Уолліса. Повторні вимірювання оцінювали за критерієм Фрідмана. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмена ( $r_s$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До призначення лікування і в процесі проведення хіміотерапії відзначали суттєве підвищення сироваткового рівня МСМ порівняно зі значеннями у здорових ( $p < 0,001$ ). Одночасно відзначали достовірні зміни лабораторних показників і метаболічних параметрів. Результати досліджень представлені в таблиці.

За наведеними даними до початку призначення лікування вміст МСМ у сироватці крові обстежених складав  $0,24 \pm 0,0082$  од., в той час як значення аналогічного показни-

ка у контрольній групі становило  $0,21 \pm 0,0032$  од. Необхідно відзначити, що на цій стадії у 28 (44%) хворих спостерігалося незначне підвищення показника вмісту МСМ в сироватці крові, що достовірно вище, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ). Кореляційний аналіз рівня МСМ з показниками кислотно-лужної рівноваги, водно-електролітного балансу, змінами гемограми, біохімічних показників не виявив статистично достовірної залежності ( $p > 0,05$ ) для кожної пари показників. Під час аналізу причин підвищення рівня МСМ встановлено, що у хворих із явищами пропасниці (температура тіла понад  $38,5^\circ\text{C}$ ) рівень МСМ був достовірно вищий, ніж у хворих із нормальною температурою тіла ( $p < 0,05$ ). Не виявлено достовірних відмінностей показника вмісту МСМ в сироватці крові між хворими на мієлобластні і лімфобластні форми ГЛ ( $p > 0,05$ ).

У період проведення хіміотерапії підвищення показника вмісту МСМ у сироватці крові виявили у 43 (78%) хворих. Під час проведення кореляційного аналізу між рівнем МСМ і змінами гемограми, біохімічними показниками, зрушеннями кислотно-лужної рівноваги не виявлено статистично достовірної залежності ( $p > 0,05$ ) для кожної пари показників.

Більш най виражені зміни показника вмісту МСМ в сироватці крові виявили у хворих у період розвитку нейтропенії. Саме в цей період реєстрували найбільш виражені явища панцитопенії, спостерігали інфекційні ускладнення і порушення в системі гомеостазу. У період нейтропенії виявляли зворотний корелятивний зв'язок між показником вмісту МСМ в сироватці крові і калію ( $n=51$ ,  $r_s = -0,37$ ,  $p=0,03$ ). У хворих відзначали підвищення рівня креатиніну і його пряму кореляцію зі змінами показника вмісту МСМ в сироватці крові ( $n=57$ ,  $r_s = -0,39$ ,  $p=0,031$ ).

Після завершення лікування при відновленні показників периферійної крові відбувалося достовірне зниження рівня МСМ у хворих, що вижили. Серед померлих хворих рівень МСМ на період визначення залишався достовірно високим ( $p < 0,01$ ).

В обстежених хворих виявляли високу частоту розвитку ССЗВ, що залежала від етапу лікування. Найчастіше прояви даного синдрому спостерігалися у хворих у період маніфестації захворювання і не залежали від наявності вогнища інфекції (9% хворих). З початком проведення хіміотерапії відзначали несуттєвий ріст проявів ССЗВ – до 11%, а в період розвитку нейтропенії при приєднанні інфекційних ускладнень – 55%. Призначення антибактеріальної, протівірусної, протигрибкової терапії приводило до купірування ССЗВ у основної частини пацієнтів на фоні нормалізації показників крові. Виявлення ССЗВ в цей період складало 13%.

У зв'язку з тим, що обстежені хворі були гетерогенними не тільки за характером і вираженістю розладів гомеостазу, а і за віком, супутньою патологією, нами було застосовано оцінювання загальної тяжкості стану за шкалою APACHE II. Як видно із таблиці, у процесі лікування стан хворих, що оцінювали за даною шкалою, закономірно погіршувався в період виникнення нейтропенії ( $p=0,0015$ ), а проведений кореляційний аналіз тяжкості стану хворих і рівня МСМ в сироватці крові дозволив виявити високий ступінь залежності означених показників ( $n=178$ ,  $r_s=0,37$ ;  $p=0,000061$ ).

Подібну закономірність виявляли і стосовно розвитку органних дисфункцій, що визначали за шкалою SOFA, яку Європейське товариство інтенсивної медицини рекомендує як базу для оцінювання тяжкості стану хворих у відділеннях і палатах інтенсивної терапії. Найвираженіші зміни спостерігали в період розвитку нейтропенії, відзначали тісний взаємозв'язок органних дисфункцій, що оцінювали за шкалою SOFA і змінами показника вмісту МСМ в сироватці крові ( $n=178$ ,  $r_s=0,244$ ;  $p=0,0075$ ).

Для визначення ролі показника вмісту МСМ в сироватці крові як додаткового критерію несприятливого прогнозу і виключення інших факторів нами був застосований регресійний аналіз. Як залежний показник був взятий відсоток летальності після розрахунку балів за шкалою APACHE II. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що показник вмісту МСМ в сироватці крові може бути використаний як додатковий критерій несприятливого прогнозу у хворих на ГЛ.

Період розвитку нейтропенії супроводжувався найвираженішою ендогенною інтоксикацією організму, що і підтверджували отримані нами результати дослідження вмісту МСМ, які є універсальними факторами інтоксикації. До МСМ належать прості і складні пептиди, глікопептиди і нуклеопептиди, а також такі гуморальні регулятори, як глюкагон, інсулін, різноманітні "тропіни" і їхні компоненти, нуклеотиди, спермін і ціла низка неідентифікованих сполук. Значну частину МСМ складають продукти розщеплення фібрину, вітаміни, гормони і гормоніди, що потрапляють у кров із травного тракту, а також

метаболіти, які утворюються при біохімічній деградації білків. Біохімічна структура МСМ є неоднаковою при різних захворюваннях і залежить від характеру патологічного процесу та його ускладнень [2]. Основна маса МСМ інактивується або частково руйнується в середині проксимальних тубул нирок, а вільні амінокислоти, що утворюються внаслідок означеного процесу, реабсорбуються через звичайну транспортну систему. Установлено, що за фізіологічних умов 95% МСМ вилучається шляхом гломерулярної фільтрації. Зменшення екскреторної функції нирок і неповний протеоліз супроводжуються збільшенням концентрації МСМ у сироватці крові [1, 2]. Вміст МСМ зростає за станів, які супроводжуються метаболічною ендогенною інтоксикацією організму [4]. Показник вмісту МСМ у сироватці хворих на ГЛ є лабільним і змінюється в процесі лікування, а тому, на наш погляд, його можна використовувати і для оцінювання ступеня компенсації вторинних метаболічних порушень.

Таким чином, визначення вмісту МСМ у сироватці хворих на ГЛ має важливе діагностичне та прогностичне значення і може слугувати лабораторним критерієм як для оцінювання ступеня вторинних порушень метаболізму при означеному захворюванні, так і ефективності комплексного лікування: інтенсивної хіміотерапії і інфузійно-трансфузійного забезпечення супроводу.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГЛ в процесі і після проведення хіміотерапії відзначено підвищення показника вмісту МСМ в сироватці крові, що свідчить про поглиблення явищ ендогенної інтоксикації.
2. Найбільш виражені явища змін показника вмісту МСМ в сироватці крові спостерігаються при нейтропенії.
3. Існує пряма залежність між рівнем МСМ, тяжкістю стану хворих на ГЛ, оціненого за шкалою APACHE II, і вираженістю дисфункцій органів, що оцінювали за шкалою SOFA.
4. Адекватне інфузійно-трансфузійне забезпечення у супроводі інтенсивної хіміотерапії сприяє позитивній динаміці показника вмісту МСМ в сироватці крові.

## Маркеры эндогенной интоксикации и инфузионно-трансфузионная терапия больных с острыми лейкозами в процессе интенсивной химиотерапии С.В. Выдыборец, И.Р. Гартовская, Е.А. Борисенко, Е.В. Майко

Целью данного исследования стало изучение клинической значимости молекул средней массы (МСМ) у больных с острыми лейкозами в процессе интенсивной химиотерапии. В исследование были включены 63 больных с острыми лейкозами в возрасте от 20 до 71 лет (медиана – 42 года), которым проводили интенсивную химиотерапию, которая относится к IV классу гематологической токсичности. Контролировали содержание МСМ в сыворотке крови до начала и в процессе проведения химиотерапии, в период развития миелотоксического агранулоцитоза и в конце лечения. Наряду с этим проводили оценку гематологических сдвигов, изменений биохимических показателей, а также тяжести состояния больных по шкале APACHE II и органных дисфункций по шкале SOFA. Определяли наличие или отсутствие синдрома системного воспалительного ответа. В результате проведенных исследований установили достоверное повышение уровня МСМ на фоне изменений других лабораторных показателей. Установлено прямую коррелятивную связь уровня МСМ с тяжестью состояния по APACHE II и органных дисфункций по шкале SOFA. При помощи многофакторного анализа определяли роль повышенного уровня МСМ как дополнительного критерия неблагоприятного прогноза при остром лейкозе.  
**Ключевые слова:** молекулы средней массы, острые лейкозы, шкалы тяжести состояния, прогноз.

## The markers of endogenic intoxication and infusion-transfusion therapy in patients with acute leucosis during intensive chemotherapy S.V. Vydyborets, I.R. Gartovskaja, E.O. Borisenko, O.V. Majko

To define the clinical significance of molecules of average weight in serum in patients with acute leucosis during intensive chemotherapy. The study included 63 patients aged 20 to 71 years (median 42 years) who received intensive chemotherapy that was referred as to grade IV hematological shifts, biochemical parameters. The condition was assessed using the APACHE II scale and organ dysfunctions were evaluated by SOFA scale. The presence of absence of the systemic inflammatory response syndrome was determined. The study revealed a increase of molecules of average weight in serum levels along with significant changes in laboratory indices. The level of molecules of average weight in serum directly correlates with the severity of the disease, by using the APACHE II scale and the degree of the SOFA scale organ dysfunctions. Multivariate analysis was used to define a role of the elevated level of molecules of average weight in serum as an additional indicator of a poor prognosis.

**Key words:** molecules of average weight, acute leucosis, severity scales, prognosis.

## Сведения об авторах

**Вьдъборец Станислав Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

**Гартовская Ирина Радомировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Борисенко Евгения Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Майко Елена Вячеславовна** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова – 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Габризян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
2. Громашевська Л.Л. «Середні молекули» як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі // Лаб. діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
3. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія» [випр. і доповн.] – Львів: ЗУКЦ, 2011. – 202 с.
4. Савченко В.Г. Острый промиелоцитарный лейкоз / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова. – М.: Литтерра, 2010. – 208 с.
5. Савченко В.Г. Лечение острых лейкозов / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.
6. Савченко В.Г. Программное лечение лейкозов / В.Г. Савченко. – М.: ООО «Русская книга», 2008. – 488 с.
7. Burke J.M. Leukemia / J.M. Burke // Boston-Toronto-London-Singapore: Jones and Bartlett Publ., 2005. – 208 p.

*Статья поступила в редакцию 3.11.2014*