

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАТА КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, Г. А. Клясова, Е. Н. Паровичникова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме. Оральный мукозит — основное осложнение, с которым приходится сталкиваться после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. С целью профилактики и лечения орального мукозита используют полоскание полости рта антисептическими растворами. В данной статье представлен первый опыт использования кальция фосфата (Капосол®, Германия) у больных с оральным мукозитом, развившимся после выполнения полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в Гематологическом научном центре. Выявлено, что использование капосола влияет на степень и длительность поражения слизистой полости рта. Более того, у больных, которые применяли капосол, реже возникала необходимость в проведении антибактериальной терапии 2-й линии.

Ключевые слова: *оральный мукозит, высокодозная химиотерапия, кальция фосфат*

EXPERIENCE OF CALCIUM PHOSPHATE MOUTH RINSE TREATMENT IN PATIENTS UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY

V.A.Vasilyeva, L.A.Kuzmina, G.A.Klyasova, E.N.Parovichnikova

Hematology Research Center, Moscow

S u m m a r y. Oral mucositis is the main complication of high-dose chemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells. This paper presents the first results of calcium phosphate (Caposol®, Germany) mouth rinse treatment in patients with oral mucositis developing after high-dose chemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells. Calcium phosphate mouth rinse treatment reduced the severity and duration of oral mucositis. Moreover, patients treated by caposol needed less often carrying out of second-line antibacterial therapy.

Key words: *oral mucositis, high-dose chemotherapy, calcium phosphate*

Оральный мукозит (ОМ) является одним из основных осложнений, развивающихся после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Боль, гиперемия, нарушение чувствительности и вкуса, язвенные изменения, кровоточивость, гиперсаливация — основные проявления ОМ. Нередко его последствиями становятся и более тяжелые инфекционные осложнения: пневмония, некротическая энтеропатия [1].

С целью профилактики и лечения ОМ используют полоскание полости рта антисептическими растворами (фурацилин, хлоргексидин, стоматофит и др.).

Несколько лет назад появились публикации о применении нового препарата — кальция фосфат (Капосол®, Германия), который использовали для лечения и профилактики ОМ. По ионному составу и рН кальция фосфат схож со слюной [2]. Ряд авторов [3, 4] отметили такие положительные качества этого препарата, как снижение степени тяжести и длительности течения ОМ — уменьшение выраженности болевого синдрома, его длительности, вплоть до отсутствия необходимости применения наркотических анальгетиков.

В России пока было проведено только одно исследование по применению кальция фосфата у детей

после трансплантации ГСК [5]. Несмотря на малую выборку, было отмечено уменьшение длительности течения стоматита, уменьшение выраженности болевого синдрома, времени использования наркотических анальгетиков и отсутствия ряда нежелательных явлений, в том числе неприятных ощущений у больных.

Цель настоящей работы — представить опыт использования кальция фосфата для профилактики ОМ у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации ГСК.

Материалы и методы

Всего в исследование включили 10 больных, которым в 2011 г. была выполнена трансплантация ГСК (ГСК). Больных разделили на 2 группы по 5 человек. В каждой группе было 3 больных острыми или хроническими лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток в режиме миелоаблативного кондиционирования (бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг) и 2 больных множественной миеломой после кондиционирования алкераном 200 мг/м² и трансплантации аутологичных ГСК. Больным 1-й группы с целью профилактики ОМ назначили кальция фосфат в день трансплантации ГСК (4—10 полосканий в сутки) до полной регрессии проявлений мукозита. Больные 2-й группы (контрольной) пользовались широким спектром антисептических растворов (фурацилин, хлоргексидин, стоматофит и др.).

С целью оценки эффективности средств ухода за полостью рта проведено сравнение по следующим показателям: степень тяжести (шкала ВОЗ [6]) и длительность течения ОМ, наличие других инфекционных осложнений, проводимая антибактериальная терапия (потребность в антибактериальной терапии 2-й линии), длительность наркотического обезболивания (количество дней).

Данные клинико-лабораторных исследований больных двух групп представлены в табл. 1 и 2.

Для корреспонденции:

Васильева Вера Алексеевна, клинический ординатор, отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России
Адрес: 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7(495)612-31-92
E-mail: vasilievava@rambler.ru

Таблица 1

Данные клинико-лабораторных исследований больных 1-й группы, применявших кальция фосфат с целью профилактики ГСК

Больной	Пол	Возраст, годы	Диагноз, режим кондиционирования	Степень ОМ	Длительность ОМ, сут	Длительность агранулоцитоза, сут	Инфекционные осложнения	Данные посева из зева	Антибактериальная терапия в период агранулоцитоза	Потребность в антибактериальной терапии 2-й линии	Длительность наркотического обезболивания, сут
Г.	М	35	ОЛЛ, Б + Ц	1—2-я	12	17	Стоматит, фарингит, эзофагит, некротическая энтеропатия	Роста нет	Цефоперазон/сульбактам + амикацин, ванкомицин	-	9
С.	М	34	ОМЛ, Б + Ц	1—2-я	14	33	Стоматит, фарингит, эзофагит, некротическая энтеропатия, двусторонняя пневмония	Роста нет	Пиперациллин/тазобактам, метронидазол	-	3
П.	Ж	22	ХЛЛ, Б + Ц	2—3-я	12	19	Стоматит, двусторонняя пневмония	Роста нет	Цефоперазон/сульбактам + амикацин, имипенем	+	3
К.	Ж	59	ММ, А	1—2-я	7	10	Стоматит, некротическая энтеропатия, пневмония	Роста нет	Цефоперазон/сульбактам + амикацин, ванкомицин	-	-
С.О.	Ж	53	ММ, А	2—3-я	6	7	Стоматит, фарингит, эзофагит, некротическая энтеропатия, двусторонняя очаговая пневмония	Роста нет	Цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам	-	6

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ММ — множественная миелома; режимы кондиционирования: Б + Ц — бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг, А — алкеран 200 мг/м².

Таблица 2

Данные клинико-лабораторных исследований больных 2-й группы, не применявших капсолол

Больной	Пол	Возраст, годы	Диагноз, режим кондиционирования	Степень ОМ	Длительность ОМ, сут	Длительность агранулоцитоза, сут	Инфекционные осложнения	Данные посева из зева	Антибактериальная терапия в период агранулоцитоза	Потребность в антибактериальной терапии 2-й линии	Длительность наркотического обезболивания, сут
Э.	М	22	ОЛЛ, Б + Ц	2—3-я	15	24	Стоматит, фарингит, двусторонняя пневмония	Роста нет	Цефоперазон/сульбактам + амикацин	-	3
В.	М	24	ОЛЛ, Б + Ц	3—4-я	15	13	Стоматит, фарингит, эзофагит, некротическая энтеропатия, двусторонняя пневмония	Stenotrophomonas maltophilia	Пиперациллин/тазобактам, линезолид, имипенем	+	7
Ф.	М	39	ХМЛ, Б + Ц	2—3-я	14	21	Стоматит, некротическая энтеропатия, двусторонняя пневмония	Pseudomonas aeruginosa	Цефоперазон/сульбактам + амикацин, ванкомицин	-	3
Я.	Ж	49	ММ, А	1—2-я	13	8	Стоматит, некротическая энтеропатия	Роста нет	Пиперациллин/тазобактам, имипенем	+	-
Х.	Ж	63	ММ, А	1—2-я	14	14	Стоматит, фарингит, эзофагит, некротическая энтеропатия, двусторонняя очаговая пневмония	Грамотрицательная неферментирующая палочка	Цефоперазон + амикацин, имипенем	+	-

Результаты и обсуждение

У всех больных после трансплантации ГСК крови развился ОМ.

У пациентов 1-й группы (см. табл. 1) преобладала 1—2-я степень тяжести ОМ, гораздо реже отмечались язвенные дефекты слизистой. Средняя длительность течения ОМ составила 10 дней. Ни у кого из них не зарегистрировано 3—4-й степени этого осложнения.

У 2 больных 2-й группы отмечена 2—3-я степень тяжести мукозита, у 1 больного — 3—4-я степень. Средняя длительность осложнения в этой группе составила 14 дней, ОМ часто сопровождался язвенными поражениями и более интенсивным болевым синдромом.

У больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных ГСК, применявших кальция фосфат, длительность течения ОМ была в 2 раза меньше, чем у таких же больных контрольной группы. Существенных различий по длительности применения наркотических анальгетиков в этих двух группах не выявлено.

При исследовании частоты развития других инфекционных осложнений (в том числе пневмонии, некротической энтеропатии) в этих двух группах также не выявлено различий. Всем больным в этих двух группах в период агранулоцитоза проводили системную антибактериальную терапию, однако было отмечено, что в 1-й группе реже назначали антибактериальную терапию 2-й линии (у 1 из 5 больных). При этом в контрольной группе чаще проводили антибактериальную терапию 2-й линии (у 3 из 5 больных).

В посевах из зева у больных 1-й группы не выявлено роста патологической микрофлоры в отличие от больных 2-й группы, где у 3 из 5 больных выявляли патологические микроорганизмы (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Кроме того, при использовании кальция фосфата больные отмечали уменьшение выраженности болевого синдрома, отсутствие раздражения слизистых после

обработки полости рта. Препарат не вызывал тошноту и рвоту, не было неприятных вкусовых ощущений.

Выводы

— использование кальция фосфата влияет на степень и длительность поражения слизистой полости рта, особенно у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных ГСК;

— применение кальция фосфата позволяет реже назначать антибактериальную терапию второй линии, вероятно, за счет подавления патологической микрофлоры в ротовой полости;

— при применении кальция фосфата уменьшается болевой синдром, отсутствовали раздражение слизистых после обработки полости рта, неприятные вкусовые ощущения, тошнота и рвота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюбян О. Г. Влияние высокодозной химиотерапии на слизистую оболочку полости рта больных гемобластомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
2. Flaitz C. Calcium phosphate solution and in vitro root surface caries. The preliminary program for IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition 2009, April 1—4, Houston, 2009. <http://iadr.confex.com>
3. Waško-Grabowska A., Rzepecki P., Oborska S. et al. Efficiency of supersaturated calcium phosphate mouth rinse treatment in patients receiving high-dose melphalan or BEAM prior to autologous blood stem cell transplantation: a single-center experience. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (8): 3111—3113.
4. Papas A. S., Clark R. E., Martuscelli G. et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 705—712.
5. Skorobogatova E. et al. First experience of calcium phosphate mouth rinse usage for treatment of children with oral mucositis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Poster session at 37th Annual meeting of European group for blood and marrow transplantation. 2011, April 04, Paris. http://commamedica.org/Poster_for_site.pdf
6. WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: WHO; 1979.

Поступила 30.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.419-089.843-092:612.6.02.017.1

РЕАКЦИЯ СМЕШАННОЙ КУЛЬТУРЫ ЛИМФОЦИТОВ И ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЕЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ОТВЕТА ПРИ ПОДБОРЕ HLA-ИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА-СИБСА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА (ИТОГИ 30-ЛЕТНЕЙ РАБОТЫ)

А. П. Шпакова, Т. И. Булычева, Л. Л. Головкина, Р. М. Кутьина, Т. Д. Пушкина,
Б. Б. Хасигова, Л. С. Любимова, Л. А. Кузьмина

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме. Цель работы — определение информативности использования реакции MLC в комплексе с генотипированием при подборе HLA идентичного донора сибса больному для ТКМ и выяснение HLA генотипической значимости пролиферативного ответа в реакции MLC. Проведено определение совместимости в реакции MLC по включению ³H-тимидина с 1981 по 2010 г. для трансплантации костного мозга (ТКМ) 443 пациентам с гематологическими заболеваниями — реципиентам с их 474 донорами-сбсами. Из 200 реципиентов, имеющих HLA-DRB1, DQB1 идентичных доноров, с помощью реакции MLC выявлено 2 случая ложной HLA идентичности. Установлена зависимость пролиферативного ответа в реакции MLC от генетической неидентичности пары донор — реципиент по HLA класса II. Целесообраз-