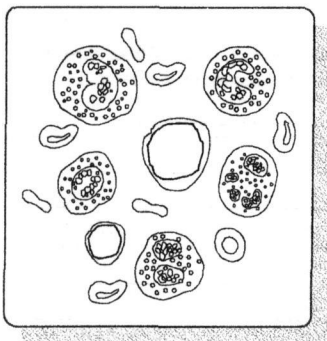




В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, В.В. Есенин, Н.С. Скрипкина,
Т.В. Есенина, Т.Н. Чапленко, Е.М. Косова, И.С. Филиппова,
С.Н. Городович, Н.Д. Гоборов, А.Ю. Хамула

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Амурская государственная медицинская академия;
Амурская областная клиническая больница, г. Благовещенск

Множественная миелома (ММ) — это лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [4]. ММ составляет 1% онкологических заболеваний и немногим более 10% гемобластозов [12]. В последние годы в мире отмечен рост заболеваемости ММ, лишь частично связанный с успехами диагностики и увеличением продолжительности жизни [1, 15]. Характерной чертой ММ является поражение костного мозга (диффузное, диффузно-очаговое, реже очаговое), сопровождающееся костно-деструктивными изменениями (остеопороз, остеолиты) и развитием моноклональной иммуноглобулинопатии (сывороточный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче) [2-4]. ММ известна как «болезнь пожилого возраста» [2-4, 11]. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 62 года [3]. ММ остается неизлечимым заболеванием [1]. От 20 до 40% больных оказываются нечувствительными к химиотерапевтическому лечению (первичная резистентность) [8-10]. У всех чувствительных к химиотерапии пациентов в различные сроки наступает вторичная резистентность к ранее проводимой терапии [1, 8]. Почечная недостаточность, развивающаяся в дебюте заболевания у 25% больных, часто определяет неблагоприятный прогноз [5]. Важнейшей причиной развития почечной недостаточности при ММ является прохождение легких цепей иммуноглобулинов через гломерулярный фильтр и их реабсорбция в проксимальных канальцах [7, 14]. Средняя продолжительность жизни больных ММ составляет от 2,5 до 4 лет [4].

В настоящее время существует большое количество программ для лечения ММ. Наиболее эффективным методом считается высокодозная химиотерапия с последующей пересадкой аутологических стволовых клеток. Однако, учитывая возрастной состав больных и их осложненный соматический статус, этот метод применим далеко не у всех. Поэтому для большинства больных ММ, даже в экономически развитых странах, в ближайший перспективе стандартная терапия остается методом выбора [6].

Целью нашего исследования явилась клинико-гематологическая характеристика больных ММ и оценка продолжительности жизни больных, леченных по различным протоколам.

Материалы и методы

Обследовано 115 больных ММ, находившихся на лечении в гематологическом отделении Амурской об-

Резюме

Проанализированы данные об эффективности лечения больных с различными вариантами множественной миеломы (ММ). Обследовано 115 больных ММ в период с 1993 по 2004 г., из них мужчины составили 52% и женщины 48%. Средний возраст больных — 57±5,8 лет. Проведен анализ клинико-анатомических и иммунологических вариантов ММ. У больных с «тлеющей» миеломой преобладала выжидательная тактика. Лечение по протоколу МР было эффективным у пациентов в IА- и IIА-стадиях. У пациентов в IIIА-стадии лучший лечебный ответ был достигнут при использовании курсов полихимиотерапии. При лечении больных ММ с хронической почечной недостаточностью использовали протоколы, содержащие циклофосфан, VAD или VAD подобные протоколы. Установлены прогностически неблагоприятные факторы.

V.V. Voitsekhovskiy, Yu.S. Landyshev, V.V. Esenin,
N.S. Skripkina, T.V. Esenina, T.N. Chaplenko,
E.M. Kosova, I.S. Philippova, S.N. Gorodovich,
N.D. Goborov, A.Yu. Hamula

ANALYSIS OF TREATMENT OF THE PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

The Amur State Medical Academy,
The Amur region hospital, Blagoveshchensk

Summary

During retrospective research of life expectancy of patients with multiple myeloma (MM), the information about 115 patients in the period 1993-2004 has been analysed. The age structure of patients had no essential peculiarities, persons of advanced age prevailed. Insignificant prevalence of men over women (52 and 48% respectively) is marked. The analysis of clinical, anatomic and immunologic variants of MM has been carried out. In patients with benign process of MM the waiting strategies have dominated. MM-treatment was effective in patients at IA and IIA stages and in patients at IIIA stage. The best response has been achieved by polychemotherapy. In the treatment of MM-patients with chronic renal insufficiency the drugs containing cyclophosphatide, VAD or VAD analogous were used. Prognostically unfavorable factors of MM were revealed.

ластной клинической больницы в 1993-2004 гг. Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты больных, находившихся на диспансерном учете.

Результаты исследования

Распределение больных ММ по возрасту на момент выявления заболевания показало, что наиболее часто ММ диагностируется в возрастной группе 50-70 лет (табл. 1). Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил $57 \pm 5,8$ лет. Отмечено незначительное преобладание мужчин над женщинами (52 и 48% соответственно). Анализируя клинико-анатомические особенности миеломы, мы выявили, что наиболее часто встречается диффузно-очаговая форма (74 чел. — 64,4%), реже диффузная (17 чел. — 14,8%) и множественно-очаговая (15 чел. — 13%) формы заболевания. Преимущественно висцеральная форма диагностирована у 1 пациента (0,9%). Диагноз солитарной миеломы был выставлен 8 пациентам (6,9%). Солитарная миелома в настоящее время большинством ученых расценивается как стабильная начальная фаза ММ [2].

Исследование иммунохимических вариантов ММ показало, что наиболее часто регистрируется миелома G (66 чел. — 57,4%), реже миелома A (26 чел. — 22,6%), редко встречается миелома Бенс-Джонса (секреция только легких цепей) (10 чел. — 8,7%), несекретирующая миелома (13 чел. — 11,3%, сюда отнесены и 8 пациентов с солитарной миеломой) (табл. 2). При ретроспективном анализе документации установлено, что у 31 пациента (27%) на момент выявления заболевания была установлена IA ст., у 12 (10,3%) — IIA ст., у 49 (42,5%) — IIIA ст. У 23 больных на момент постановки диагноза была выявлена миеломная нефропатия, осложнившаяся хронической почечной недостаточностью. IV стадия диагностирована у 3 (2,7%), IIV — у 5 (4,5%), IIIV — у 15 (13%) пациентов (табл. 2). Стадирование проводилось по классификации B. Dune и S. Salmon (1975) [13].

При лечении ММ использовали дифференцированный подход. Для лечения солитарной миеломы применяли радикальное хирургическое или лучевое лечение (иногда сочетание обоих). Химиотерапия в данной ситуации не проводилась. В дальнейшем лишь у трех пациентов отмечена генерализация миеломы. Пятеро больных находятся на диспансерном учете, и каких-либо данных за возможную генерализацию плазмцитомы в настоящее время у них нет.

При доброкачественном течении заболевания в начальный период (IA ст.) при отсутствии клинической симптоматики и нормальных показателях крови (СОЭ в расчет не принималась) и функции почек (9 пациентов с “тлеющей” миеломой — 7,8%), за больными велось динамическое наблюдение, и, при необходимости, проводилась симптоматическая терапия. Продолжительность жизни больных с медленно прогрессирующим течением ММ составляет 10-15 лет.

При появлении признаков нарастания опухолевой массы (появление сывороточного и/или мочевого парапротеина, развитие болевого синдрома, появление анемии и т.д.) назначалась пролонгированная терапия умеренными дозами алкерана (мелфалана) по протоколу МР. Лечение по протоколу МР при первичной диагностике активной миеломы было начато 42 пациентам. У 25 из них была достигнута фаза “плато”, и в дальнейшем им проводилась поддерживаю-

Таблица 1

Распределение больных множественной миеломой по возрасту на момент выявления заболевания

Возраст, лет	Кол-во больных	
	абс.	%
30-39	4	3,5
40-49	18	15,7
50-59	42	36,5
60-69	30	26
70 и старше	21	18,3

Таблица 2

Основные характеристики больных множественной миеломой на момент выявления заболевания

Показатель	Кол-во больных	%
Муж.	60	52
Жен.	55	48
Стадия по B. Durie, S. Salmon:	31	27
IA	12	10,3
IIA	49	42,5
IV	3	2,7
IIV	5	4,5
IIIV	15	13
Парапротеины:	66	57,4
IgG	26	22,6
IgA	10	8,7
Легкие цепи	13	11,3
Несекретирующая	13	11,3
Гемоглобин:	48	42
<100 г/л	67	58
>100 г/л	32	27,8
Тромбоциты:	83	72,2
<100 10 ⁹ /л	20	17,4
>100 10 ⁹ /л	95	82,6
Лейкоциты:	87	76
<3 10 ⁹	28	24
>3 10 ⁹	30	26
Кальций:	85	74
<2,6 мкм/л	8	6,9
>2,6 мкм/л	107	93,1
Патолог. переломы		
- да		
- нет		
Миелемия		
- да		
- нет		

щая терапия ударными прерывистыми курсами по протоколу МР. Для больных, получивших лечение по этому протоколу, медиана выживаемости составила в IA-стадии — 79 мес., во IIA-стадии — 47,6 мес., IIIA-стадии — 33,9 мес.

У 17 пациентов, лечение которым было начато по протоколу МР, “плато” достичь не удалось. Эти больные были переведены на протоколы полихимиотера-

пии. У 25 больных с первичным диагнозом при наличии у них патологических переломов, массивных опухолевых разрастаний, выраженного ограничения движений лечение было начато с курсов полихимиотерапии. Кроме того, курсы полихимиотерапии назначались больным ММ, у которых была констатирована вторичная резистентность к протоколу МР. При этом наиболее часто использовали протокол М2 - VBMCP, реже применяли протоколы AVBMCP, CBMP, AVMP, VMCP/VBAP, ABCMP, ABCM.

При применении этих протоколов фазу "плато" удалось достичь у 17 больных, взятых на лечение первично, и у 10 пациентов с первичной резистентностью к протоколу МР. Кроме того, при использовании полихимиотерапии фаза "плато" была достигнута у 50% больных со вторичной резистентностью к протоколу МР. Медиана выживаемости составила 52 мес., а 5-летняя выживаемость — 33%.

При отсутствии эффекта от лечения по вышеуказанным протоколам или развития вторичной резистентности к ним лечение проводилось по протоколам VAD, VAMP, VCAP. У многих больных отмечался положительный ответ на лечение. Однако, поскольку эти протоколы проводились больным с агрессивным течением миеломы, выживаемость редко превышала 36 мес.

Таким образом, при лечении больных ММ в III А ст. лучший лечебный эффект достигнут при использовании протоколов полихимиотерапии. В то же время, после полихимиотерапии гораздо чаще отмечались побочные реакции и тяжелые осложнения, такие как агранулоцитоз, инфекционные осложнения, тромбоцитопения и геморрагический синдром, анемия, токсический гепатит, полинейропатия, нарушение сердечного ритма. К протоколу МР оказались резистентными большинство больных с определяемыми визуально и пальпаторно опухолями, патологическими переломами. Поэтому лечение таких больных целесообразно начинать с курсов полихимиотерапии.

Значительно затруднено было лечение у пациентов старше 70 лет. У большинства больных в этом возрасте имеется тяжелая сопутствующая патология, ограничивающая лечебную тактику. Им редко удавалось проводить курсы полихимиотерапии из-за развития панцитопении, инфекционных и геморрагических осложнений. У многих пациентов в возрасте старше 70 лет панцитопения развивалась уже в первые дни после начала лечения по протоколу МР. Протокол приходилось прерывать. В дальнейшем они получали пролонгированную терапию умеренными дозами циклофосфана по протоколу СР. На протокол СР переходили и у лиц моложе 70 лет, если в период лечения алкераном у них повышались показатели мочевины и креатинина (исходно эти показатели были в пределах нормы). У половины больных, получавших лечение по протоколу СР, удавалось достичь фазы "плато", но она была непродолжительной. Редко выживаемость этих больных составляла более 36 мес. Крайне неблагоприятным прогностическим фактором являлось развитие миеломной нефропатии и хронической почечной недостаточности. Этим больным нежелательно назначение алкерана, в связи с чем лечение, в подавляющем боль-

шинстве случаев, проводилось по протоколу СР, VAD или VAD подобным протоколам. Медиана выживаемости таких больных составила 16 мес.

В качестве симптоматической терапии при лечении ММ при высоком содержании белка в сыворотке крови использовали плазмаферез, с целью лечения и профилактики инфекционных осложнений — антибиотиков и иммуномодуляторы, при глубокой анемии — трансфузии эритроцитарной массы. Локальная лучевая терапия проводилась при наличии ограниченных опухолевых узлов в костях, выраженном компрессионном синдроме, угрозе патологических переломов. Для предупреждения и лечения гиперкальциемии, улучшения репарации костных деструкций применяли бифосфонаты. Лечение почечной недостаточности проводилось по соответствующей программе.

Ретроспективный анализ медицинской документации не выявил зависимости по продолжительности жизни между различными иммунохимическими вариантами ММ. Не установлено различий общей выживаемости в возрастных группах моложе 70 лет. Не выявлено также статистически значимых различий выживаемости между мужчинами и женщинами.

Установлены показатели, влияющие на общую выживаемость больных. В их число вошли: миеломная нефропатия, осложнившаяся хронической почечной недостаточностью; анемия (уровень гемоглобина ниже 100 г/л), лейкопения, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) в момент диагностики ММ. К неблагоприятным факторам ММ отнесли также возраст больных старше 70 лет, так как из-за наличия сопутствующей патологии, плохой переносимости курсов полихимиотерапии, монохимиотерапии алкераном лечебная тактика у многих больных в этой возрастной категории ограничена. Миелемия (резкий левый сдвиг в лейкоцитарной формуле) на момент постановки диагноза была выявлена в нашем исследовании только у 8 (6,9%) больных, у всех отмечено злокачественное течение ММ, их выживаемость не превышала 12 мес.

Основной причиной смерти, в большинстве случаев, явилось наличие миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью. Реже смерть наступала вследствие присоединения инфекционных осложнений, геморрагического, анемического синдромов, наличия у больных ММ сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Выводы

1. При доброкачественном течении ММ, диагностированной на ранних стадиях опухолевого процесса, при отсутствии клинической симптоматики, нормальных показателей крови (СОЭ не учитывается) и функции почек показана выжидательная тактика. Воздерживаться от назначения цитостатиков у таких больных возможно до появления признаков нарастания опухолевой массы (повышение сывороточного и/или мочевого паропротеина, появление анемии и т.д.).

2. Лечение по протоколу МР эффективно у больных в IA и IIA ст. ММ. Менее эффективен этот протокол у пациентов IIIA ст.

3. У больных ММ с наличием множественных костных деструкций, тяжелого анемического синдрома,

при значительном повышении сывороточного парапротеина (IIA ст.) более эффективны курсы полихимиотерапии.

4. При наличии у больных ММ хронической почечной недостаточности назначение алкерана нежелательно. Этим больным проводится лечение по протоколам, содержащим циклофосфан, либо по протоколу VAD (или VAD-подобным протоколам).

5. Пролонгированная терапия умеренными дозами алкерана и циклофосфана приводит к достижению лечебного эффекта примерно у одинакового количества больных. Но продолжительность фазы "плато" и выживаемость при лечении циклофосфаном ниже.

6. К неблагоприятным прогностическим факторам при ММ относятся: наличие миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью; панцитопения, диагностированная в дебюте заболевания; миелемия в дебюте заболевания; возраст старше 70 лет.

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Ильяшенко Е.Ю., Сариди Э.Ю. // Проблемы гематологии и переливания крови. 2002. №3. С. 7-11.

2. Андреева Н. Е., Балакирева Т. В. // Рук-во по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. Изд. 3-е. Т. 2. М., 2003. С. 151-184.

3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб., 2004. 446 с.

4. Вотякова О.М., Демина Е. А. // Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М., 2004. С. 423-448.

5. Сидорович Г. И., Ушаков И.И., Ардашев В.Н. // Гематология и трансфузиология. 2002. №5. С. 7-11.

6. Сидорович Г.И., Рукавицын О.А. // Гематология и трансфузиология. 2002. №6. С. 7-12.

7. Alexaman R., Barlogie B., Dixon D. // Arch. Intern. Med. 1990. Vol. 150, №8. P. 1693-1695.

8. Anderson K. C., Kyle R. A. et al. // Amer. Soc. Hematol. 1998-1999. P. 63-88.

9. Atta L.M., Harousseau J.L. // Hematol. / Oncology Clin. N.Amer. 1997. №11. P. 133-144.

10. Blade J. Therapeutic strategies and controversies in the treatment of multiple myeloma. Multiple myeloma school of hematology in France. P. 223-236.

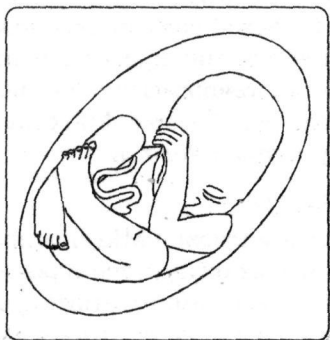
11. Cancer. Principles and practice of Oncology. 1997. Vol. 2.

12. Choy C.G., Niesvizky R., Michaeli // J. Clin. Immunother. 1995. Vol. 4, (suppl. 5), P. 346-360.

13. Durie. B.G.M., Salmon S.E. // Cancer. 1975. Vol. 36. №3. P. 842-856.

14. Goldschmidt H., Lannert H., Bommer G. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. P. 301-304.

15. Greenlee R.T., Hill-Harman M.B., Murray T. et al. // Cancer statistics 2001. C.A. Cancer J Clin. 2001. P. 15-36.



УДК 618.3 - 07 : 616.9] (571.620)

О.В. Островская, Т.В. Комиссарова, Е.В. Ваганова,
К.В. Ваганов, Л.В. Марущак, М.А. Дейнега, Е.Б. Наговицына,
Н.М. Ивахнишина, М.А. Власова, О.И. Морозова,
Т.Ю. Пестрикова

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАРКЕРОВ АКТИВИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ВУИ)

ХФ ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства;
Дальневосточный государственный медицинский университет;
МУЗ "Родильный дом №1", г. Хабаровск

Существуют прямые и косвенные методы диагностики внутриутробных инфекций (ВУИ) во время беременности. К прямым методам относятся амниоцентез с идентификацией инфекционного агента в околоплодных водах и кордоцентез — определение

возбудителя и уровня специфических антител в пуповинной крови. Из-за риска осложнений инвазивные способы дородовой диагностики ВУИ применяются редко. В научных исследованиях и в практической работе используются косвенные методы: оп-