

тонический эффект, ускорение проведения моторного импульса, реиннервационные процессы и регенерация тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т.И., Деряпа Н.Р., Соломатин А.П. Гелиометеотропные реакции здорового и больного человека. – Л., 1982.
2. Аристархов В.М. //Актуальные вопросы магнитобиологии и магнитотерапии. – Ижевск, 1981. – С.16.
3. Боголюбов В.М. Курортология и физиотерапия. – Т.1. – М., 1985. – С.471.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону, 1990.
5. Гилинская Н.Ю. Лечебное применение переменного магнитного поля при вегетативных полиневритах / Канд. дисс. М. – 1974.
6. Гилинская Н.Ю., Зобина Л.В. //Проблемы электромагнитной биологии. – М., 1988. – С.94-99.
7. Гилинская Н.Ю., Неретин В.Я., Агафонов Б.В. // Хронобиология и хрономедицина / Тез. докл. конф. – Т.1. – Уфа, 1985. – С.164.
8. Крылов О.А. // Вопр. курортол. – 1991, №6. – С.40.
9. Меркулова Л.М. Реакции возбудимых тканей организма на импульсные магнитные поля. – Чебоксары, 1996.
10. Мусаев А.В. Пульсирующее магнитное поле и дециметровые волны в лечении больных с нарушением спинномозгового кровообращения. / Методич. рекоменд. – М., 1985.
11. Неретин В.Я., Гилинская Н.Ю., Карзанов В.Н. и др. // Электромагнитотерапия травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата / Междунар. сб. науч. трудов. – Рига, 1987. – С.184-189.
12. Полонский А.К., Бибилова А.В., Черкасов А.В., Герасимов Ю.А. //Применение лазеров и магнитов в биологии и медицине / Тез. докл. конф. – Ростов-на-Дону, 1983. – С.170.
13. Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. – М., 1991.
14. Холодов Ю.А. Влияние электромагнитных и магнитных полей на центральную нервную систему. – М., 1966.
15. Чукичев И.П. Физиология человека. – М., 1965.
16. Joung W., Gofman S.N. //Physiologist. – 1964. – V.7, №3. – P.292.

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНЫХ СИНДРОМОВ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*А.К.Голенков, А.В.Кильдюшевский, Т.Д.Луцкая, Е.В.Катаева,
К.В.Седов, Е.В.Трифорова, Мурад Абдул-аль Сагир Мукбель
МОНИКИ*

Гемобластозы представляют собой одну из самых сложных проблем современной гематологии в связи с многообразием клинических вариантов, обусловленных различным происхождением, неоднородностью исходного субстрата, различными дифференцировочными возможностями и цитокинетическими параметрами [4, 8].

Большую сложность представляет лечение больных, резистентных к базисной химиотерапии. Наблюдающаяся в мире тенденция к интенсификации программ лечения больных гемобластозами сопровождается, как правило, синдромом эндогенной интоксикации, возникающей вследствие распада опухолевых клеток, цитостатической болезнью с угнетением кроветворения, токсическим поражением клеток внутренних органов.

Кроме того, даже в состоянии достигнутой ремиссии заболевания минимальная остаточная опухоль способна вызвать те или иные клинические проявления, которые в дальнейшем формируются в определенный симптомокомплекс, могущий иметь самостоятельное значение. В результате этого тактика лечебных мероприятий должна не только иметь противоопухолевую направленность, но и включать методы избирательного воздействия на основные синдромы болезни. Часто синдром проявления заболевания при минимальной резидуальной опухоли может иметь большее клиническое значение, чем основной процесс. С этих позиций меняются акценты в проводимом лечении и возникает необходимость в разработке и использовании новых программ и методов терапии выявленных синдромов. В связи с этим, целью нашего исследования явилась разработка дополнительных методов лечения рефрактерных синдромов при лимфопролиферативных заболеваниях.

Клинический материал включает данные динамического обследования 226 больных гемобластозами, из которых 153 – множественной миеломой (ММ), 38 – макроглобулинемией Вальденстрема (МГВ), 35 – хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 2 – с лимфомой, секретирующей парапротеин.

Лейкоплазмаферез при ХЛЛ проводили дискретным методом с использованием рефрижераторной центрифуги и пластикатных контейнеров. За один сеанс удаляли от 500 до 1000 мл плазмы и от 200 до 400×10^{12} лимфоцитов. Всего проводилось 4-5 сеансов с интервалом в 2-3 дня.

Экстракорпоральную фотохимиотерапию проводили при помощи центрифуги и аппарата для ультрафиолетового облучения крови "ПРИЗ-2", разработанного нами совместно с НПО "Союз". За 1,5-2 часа до процедуры больной принимал пувален из расчета 10 мг на 1 кг массы тела. После этого, методом цитафереза извлекали лимфоциты из 1 литра крови и подвергали их ультрафиолетовому воздействию на аппарате "ПРИЗ-2" в течение 30 мин. Затем обработанную таким образом плазменную лейковзвесь реинфузировали. Курс лечения включал 4 сеанса по 2 раза в неделю.

Плазмаферез (ПА) был проведен 65 больным парапротеинемическим гемобластозом (ППГ), из них 35 с множественной миеломой, 38 – с МГВ и 2 – с лимфомой, секретирующей парапротеин.

За один сеанс удаляли 600-700 мл плазмы из периферической крови. Количество замещаемой в процессе ПА плазмы определяли с учетом наличия и выраженности гипervолемического синдрома. Общее количество процедур ПА назначали в соответствии с классом патологического иммуноглобулина (PIg) и его исходной концентрацией. Принимая во внимание скорость ресинтеза PIg, ПА проводили ежедневно или через день.

Лейкоплазмаферез был проведен 42 больным ММ в период обострения заболевания. За один сеанс удаляли 600-700 мл плазмы и $3-6 \times 10^9$ лейкоцитов из периферической крови. Всего проводили 5-6 таких процедур.

Методика лечения опухолевых миелопатий при множественной миеломе заключается в следующем: циклофосфан в дозе 400-600 мг,

растворенный в 6-8 мл физиологического раствора или воды для инъекций, или метотрексат в дозе 15-20 мг вводится интратекально через поясничный прокол, после извлечения равного объема цереброспинальной жидкости. Через 24 часа после введения цитостатического препарата, при отсутствии осложнений после люмбальной пункции (фебрилитет, менингеальные симптомы) начинается локальное облучение позвоночника с прямого поля. Уровень облучения и размер поля определяются зоной наибольшего поражения позвоночника (деструкция позвонка, мягкотканное образование, эндолюмбальный рост опухоли), совпадающей с неврологической симптоматикой. Ежедневная доза лучевого воздействия составляет 2 Гр, курсовая – около 30 Гр.

Лечение остеолитического синдрома при множественной миеломе проводили с применением бифосфонатов (бонефоса и бондроната). Ампулу с раствором бонефоса (300 мг) растворяли в 500 мл физиологического раствора хлорида натрия и вводили внутривенно капельно в течение 3-5 часов. Инфузии проводили ежедневно в течение трех-пяти дней. Капсулы бонефоса (по 400 мг) назначали по 2 раза в день в течение 4 месяцев. Бондронат (ампулы по 1 мл, содержащие 1 мг лекарственного вещества) вводили внутривенно в виде однократной 2-часовой инфузии на физиологическом растворе.

Для иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови использовали моноклональные антитела к дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека. Исследование проводили на приборе FACScan методом иммунофлюоресценции.

Согласно современным представлениям, В-клеточная форма хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) является опухолью кроветворной системы и характеризуется моноклональной пролиферацией незрелых и иммунологически некомпетентных лейкозных В-лимфоцитов, утративших способность к дальнейшей дифференцировке на относительно ранней стадии созревания [2].

Больные на ранних стадиях заболевания в лечении, как правило, не нуждаются. При прогрессировании патологического процесса и на более поздних стадиях проводят химиотерапию хлорбутином, циклофосфаном и преднизолоном. Однако при их помощи далеко не всегда удается добиться ремиссии, хотя лечение сопровождается иммуносупрессивным эффектом. Новые возможности воздействия на опухолевую пролиферацию, а также на синдром интоксикации и др. открываются с применением экстракорпоральных методов гемокоррекции: лейкоферез, лейкоплазмаферез (ЛПА) и экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ) [3, 6, 7].

Использование цитостатических алкилирующих препаратов (хлорбутин в суточной дозе 5-10 мг, – на курс лечения 400-600 мг и циклофосфан в суточной дозе 400 мг – на курс 4000-6000 мг) и преднизолона, на предыдущих этапах лечения у 25% больных, не оказали существенного противоопухолевого эффекта (резистентная группа), а у остальных эффект был недостаточно выражен. В связи с этим с целью снижения интоксикации и повышения чувствительности опухоли к химиопрепаратам 19 больным ХЛЛ был проведен ЛПА и 16 – ЭФХТ.

При изучении клинической эффективности ЛПА и ЭФХТ у больных ХЛЛ было установлено, что как тот, так и другой способствуют значительному снижению или устранению симптомов интоксикации, уменьшению размеров лимфоидных органов, печени и селезенки.

Количество лейкоцитов в большинстве случаев уже через сутки после первой процедуры ЛПА уменьшалось или оставалось на прежнем уровне, после второй – увеличивалось в среднем на 30%, а после 3, 4-го и последующих сеансов отмечалось заметное стойкое снижение. Кратковременное повышение уровня лейкоцитов после 2-го сеанса объясняется феноменом "рикошета", компенсаторным выбросом в кровь лимфоцитов из тканевых пулов, о чем свидетельствует сокращение в размерах селезенки и лимфоузлов.

В результате ЭФХТ у 13 из 16 больных ХЛЛ был достигнут клинический эффект. Количество лейкоцитов через 3-4 дня после курса лечения было снижено на 20-40%. У трех больных в той и другой группе клинический эффект отсутствовал. Заболевание характеризовалось крайне тяжелым течением, резистентностью к предыдущей химиотерапии и высоким гиперлейкоцитозом. В процессе лечения побочных реакций и осложнений отмечено не было.

Продолжительность улучшения после ЭФХТ в среднем составила 12 недель, у 5 больных – до 4 месяцев. При ухудшении состояния и увеличении лейкоцитоза всем больным был проведен повторный курс с последующим назначением гормональной или цитостатической терапии. Это позволило продлить период улучшения состояния до 6 месяцев, что указывало на повышение чувствительности В-лимфоцитов к иммуносупрессивному воздействию преднизолона и циклофосфана. Несмотря на выраженную клиническую эффективность ЛПА и достаточно высокий процент клинко-гематологической компенсации, длительность улучшения, как показали наши исследования, не превышала 8 недель.

При иммунологическом маркерном анализе было установлено, что патологические лимфоидные клетки периферической крови больных ХЛЛ имели В-фенотип, который характеризовался высокой экспрессией CD₂₀, CD₁₉, HLA-Dr антигенов, а также aberrантным фенотипом, в связи с коэкспрессией на В-лимфоцитах периферической крови Т-клеточного антигена CD₅.

ЛПА не влиял на относительные показатели экспрессии В-клеточных маркеров, HLA-Dr и CD₅. В процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии отмечалось значительное снижение коэкспрессии CD₅, что свидетельствовало о высокой избирательности противоопухолевого действия данного метода лечения.

При исследовании Т-клеточного иммунитета было выявлено снижение CD₃, CD₄, и CD₈ положительных клеток, а также снижение иммунорегуляторного индекса.

Повторное иммунофенотипическое исследование после ЛПА выявило повышение экспрессии Т-клеточных антигенов, однако соотношение CD₄/CD₈ оставалось прежним, что указывало на продолжающееся иммунодефицитное состояние. В результате ЭФХТ происходило увеличение Т-хелперной субпопуляции, что приводило к нормализации иммунорегуляторного индекса.

Низкая экспрессия CD₉₅ у больных ХЛЛ, ассоциированным с генном апоптоза, указывала на феномен редукции запрограммированной гибели лейкозных клеток, не обладающих иммунологической компетенцией. После экстракорпоральной фотохимиотерапии количество CD₉₅ позитивных клеток возросло в 5-6 раз, что находилось в прямой корреляции с клиническим улучшением и обратной – с общим уровнем лейкоцитов. В то же время лейкоплазмаферез, основанный на методе гравитационной хирургии, не оказывал существенного влияния на экспрессию CD₉₅ антигена.

Таким образом, было установлено, что противоопухолевый эффект ЭФХТ при В-клеточном хроническом лимфолейкозе, характеризующемся кумулятивным типом опухолевого роста, связан с индукцией процесса программной гибели опухолевых клеток (апоптоза) и нормализацией иммунорегуляторного индекса.

При парапротеинемических гемобластозах (ППГ) большую популярность завоевал метод плазмафереза, благодаря своей возможности адекватного и быстрого воздействия на синдром повышенной вязкости крови. Это связано с тем, что при данном синдроме имеется установленный причинный фактор – циркулирующий в крови высокомолекулярный P_{lg}, концентрация которого может быть измерена до и после применения плазмафереза в сравнении с клиническим эффектом [1, 2, 8].

Плазмаферез был проведен 65 больным ППГ (из них 35 с множественной миеломой, 38 – с МГВ и 2 – с лимфомой, секретирующей парапротеин).

Проведение плазмафереза у больных парапротеинемическими гемобластозами показало его клиническую эффективность и безопасность. После проведения курса у всех больных улучшились как клинические, так и лабораторные показатели, характеризующие синдром повышенной вязкости. Так, больные отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки, улучшение памяти, потепление конечностей. Наблюдалась положительная динамика офтальмоскопических показателей – улучшалось зрение, улучшался слух, уменьшались головные боли и явления энцефалопатии. У 20 больных с явлениями геморрагического диатеза в форме первичной кровоточивости слизистых оболочек (носовые и десневые кровотечения, наличие геморрагий на глазном дне) было отмечено прекращение кровоточивости и рассасывание геморрагий. Механизм купирования геморрагического диатеза при МГВ состоит, очевидно, в разгрузке кровотока от грубодисперсного белка, обуславливающего повышенную вязкость крови, что приводит к замедлению скорости кровотока и развитию стазов в мелких сосудах с последующим тромбообразованием и разрывом сосудистой стенки. Кроме этого, удаление избытка парапротеина уменьшает функциональную неполноценность тромбоцитов, окутанных "муфтой" из белка и способствует разблокированию активности отдельных факторов свертывающей системы.

Успех лечения синдрома повышенной вязкости при болезни Вальденстрема объясняется главным образом тем, что IgM почти целиком находится в кровяном русле, в связи с чем удаление его зави-

IV. ЛЕЧЕНИЕ

сит от скорости синтеза и высвобождения этого моноклонального белка.

Не менее эффективным плазмаферез оказался и при наличии гиперволемического синдрома. Для уточнения частоты гиперволемии при ММ был изучен объем циркулирующей крови (ОЦК) у 24 больных методом разведения ^{131}J альбумина. За норму принимали расчетный показатель ОЦК для каждого больного, принимаемый за 100%.

Среди обследованных больных 78% были с III стадией заболевания. Среднее значение ОЦК ($133 \pm 14\%$) было выше, чем в норме. Гиперволемия установлена у 18 больных (74%), причем превышение ОЦК было почти в полтора раза.

При гиперволемии были отмечены достоверное повышение общего белка в сыворотке, вязкости плазмы и парапротеина, снижение гемоглобина и гематокритного показателя по сравнению с нормой. Очевидно, что причинным фактором развития гиперволемии при ММ является гиперпротеинемия.

Изучение ОЦК до и после применения плазмафереза свидетельствовало о его снижении в процессе лечения на 20%, а в абсолютных значениях – на 798 мл, практически этот показатель приближался к норме. Исследование белкового состава крови показало, что главным фактором, определяющим снижение ОЦК, является уменьшение уровня общего белка как за счет М-компонента, так и за счет альбумина (табл. 1), что определяло некоторое повышение концентрации гемоглобина.

Таблица 1

Динамика объема циркулирующей крови, гематологических и биохимических показателей крови у больных парапротеинемическими гемобластозами до и после проведения лейкоплазмафереза (М±m)

Этап обследования	ОЦК (мл)	ОЦК (%)	Hb (г/л)	Ht (%)	Общий белок (г/л)	Альбумин (г/л)	Plg (г/л)	Вязкость (отн.ед.)	Na ммоль/л
До ЛПА	5768± 365	142±13	86±5	23±1,5	119± 7	43±3	58± 3	3,3± 0,2	142± 5
После ЛПА	4535± 370	103± 8	100±6	42±3,4	80± 11	36± 2	31± 5	2,6± 0,2	144± 3
p	<0,05	<0,02	>0,05	>0,05	<0,02	<0,02	<0,001	<0,05	>0,05

В связи с установленной в наших исследованиях иммунокомплексной блокадой нейтрофилов и К-клеток при ММ была изучена возможность устранения этих нарушений с помощью плазмафереза. Применение его в данных наблюдениях основано на выведении избытка образующихся в процессе полихимиотерапии (ПХТ) агрегатов Plg и иммунных комплексов (ИК), включающих комплемент, что предотвращает блокаду комплементарных и Fcγ рецепторов нейтрофилов и К-клеток.

Плазмаферез проводили начиная с 7-го по 10-й день курса ПХТ до введения цитостатических средств. В этих случаях суммарный объем удаленной плазмы составлял 1000-1200 мл. При сочетании

плазмафереза и ПХТ уменьшалась концентрация ИКС_{Iq}, повышались количество ЕАС-РОН и фагоцитарный индекс, значительно возрастала эффекторная активность К-клеток. Полученные результаты убедительно доказывают, что имеющееся ингибирование нейтрофилов и К-клеток после ПХТ опосредуется в основном иммунным комплексом, и их удаление с помощью плазмафереза восстанавливает розеткообразование и фагоцитоз нейтрофилов, что свидетельствует о нормализации функции К-клеток.

Известно, что Рlg может обладать специфичностью антител против миелина, и в этих случаях их активность приводит к возникновению "аутоиммунной периферической нейропатии". В связи с этим нами была изучена эффективность плазмафереза у 10 больных ММ с симптомами полинейропатии.

В результате проведения ПА была отмечена положительная клиническая и электромиографическая (ЭМГ) динамика, свидетельствовавшая об ускорении проведения возбуждения по нервному волокну. Указанное действие может быть связано с удалением иммунных комплексов, оказывающих патогенное влияние на миелиновую оболочку нерва, или удалением нейротоксических продуктов опухоли. В результате у 9 из 10 больных значительно уменьшилось или исчезло полностью чувство парестезий в кистях рук или стопах. Достигнутый результат (после проведения последующих курсов ПХТ) удерживался в течение 4 – 6 недель.

Изучение влияния ПА на синдром почечной недостаточности у 36 больных позволило расширить показания для его проведения. Установлено уменьшение показателей суточной протеинурии на 40%, креатинина – на 38%, Са сыворотки – на 10%. Удаление фрагментов Рlg и Са, оказывающих повреждающее действие на паренхиму почек, способствовало улучшению их функции. Снижение вязкости и онкотического давления крови, улучшение ее реологических свойств и состояния процессов микроциркуляции предохраняло поражение канальцевого аппарата и повышало фильтрационную и реабсорбционную способность почек.

При криоглобулинемии более высокой избирательностью обладает криоаферез, при котором выведение криоглобулинов из плазмы происходит после их осаждения охлаждением. У больных с криоглобулинемией проведение криоафереза также способствовало уменьшению слабости, одышки, головокружения, прекращению носовых кровотечений, улучшению зрения и слуха. Клиническое улучшение сопровождалось уменьшением объема криопреципитата в сыворотке в среднем с 35 до 15%. Однако достигнутый эффект был нестойким в связи с повышенной пролиферативной активностью антителообразующих клеток. В связи с этим после курса криоафереза назначали цитостатическую терапию винбластином по 10 мг 2 раза в месяц. Применение винбластина, избирательно влияющего на пролиферирующие клетки, стабилизировало эффект криоафереза.

Купирование гипервискозного синдрома и осложнений, связанных с гуморальными нарушениями при ППГ, достаточно быстро и надежно обеспечивается применением ПА. Действие же его на опухолевую массу является весьма проблематичным и малоизученным. В этой

связи, а также учитывая данные, свидетельствующие о высокой экспрессии В-клеточных маркеров при ППГ, мы сочли целесообразным разработать сочетанный метод экстракорпорального лечения – лейкоплазмаферез (ЛПА) и изучить его влияние на регуляторную функцию Т-клеточной системы иммунитета, а также на различные фазы дифференцировки В-лимфоцитов опухолевого клона, его массу и пролиферативную активность.

Лейкоплазмаферез был проведен 42 больным ММ в период обострения заболевания. После курса ЛПА, проведенного больным ММ в связи с рецидивом заболевания, было отмечено достоверное уменьшение количества В-лимфоцитов, имеющих фенотип как CD_{38}^+ , так и CD_{19}^+ , что указывало на уменьшение циркулирующих предшественников опухолевых плазмочитов, имеющих большое значение в развитии данного заболевания.

В процессе ЛПА наблюдалась тенденция к увеличению количества CD_3^+ клеток (с $44,0 \pm 6,1\%$ до $49,2 \pm 4,8\%$, $p > 0,05$) и значительное увеличение количества CD_4^+ лимфоцитов (с $8,4 \pm 2\%$ до $18,8 \pm 3,3\%$, $p < 0,01$), что обусловило возрастание иммунорегуляторного индекса.

Повышение хелперной активности свидетельствовало о некотором снятии ингибирующего влияния на нормальные антителопродукторы как со стороны В-лимфоцитов опухолевого клона, так и со стороны Т-супрессоров. Можно предположить, что отсутствие выраженных изменений субпопуляции Т-клеток с параллельным снижением опухолевых маркеров являлось следствием возрастания их киллерной активности.

Полученные данные позволили более полно охарактеризовать патогенетический механизм лечебного действия ЛПА и расширить его показания при ППГ.

Опухолевое поражение спинного мозга при миеломе является нередким осложнением, которое, как правило, невозможно купировать классическими программами противоопухолевой терапии, а проведение нейрохирургического вмешательства в подавляющем большинстве случаев невозможно из-за крайне тяжелого состояния больных [5].

Под нашим наблюдением находились 14 больных множественной миеломой, с наличием болевого корешкового синдрома, рефрактерного к ранее проводимой полихимиотерапии (М-2, ЦСВП). Рентгенологически определялась деструкция тел грудных и поясничных позвонков и экстрадуральная опухолевая компрессия спинного мозга (СМ). У одной больной выявлялась очаговая неврологическая симптоматика в виде нижнего спастического парапареза, обусловленная передней компрессией СМ.

Учитывая полученные результаты, основанные на гистологических данных и изменениях ликвора и доказывающие опухолевое поражение нервной системы при множественной миеломе, мы изучали эффективность интратекального введения цитостатических препаратов (циклофосфан-400 мг или метотрексат 15 мг) с последующей лучевой терапией на область деструкции позвоночника. Полный клинический эффект достигнут у 11, частичный – у 1, отсутствовал у 1 больного.

Данный метод характеризовался быстрым наступлением эффекта (через 7-10 дней) и его продолжительностью (медиана длительности 15 месяцев). В контрольных группах с ИТХ и с гамма-терапией эффект был значительно слабее как по времени наступления, так и по длительности. Кроме того, доза облучения в контроле была выше (40 Гр), что в 10% случаев приводило к развитию радиационных осложнений (лучевой миелит, проктит и т.д.).

Одной пациентке с передней компрессией СМ было проведено хирургическое лечение: удаление плазмоцитомы тел Th-9-10 позвонков, резекция тела Th-9, корпородез графитовым эндопротезом с последующей профилактикой нейрорецидива ИТХ. Неврологическая компенсация сохраняется в течение 6 лет.

Таким образом, сочетанное применение ИТХ и локального гамма-облучения больным ММ с опухолевой компрессией СМ, а также протезирование тел пораженных позвонков с использованием эндопротезов позволяют добиться стойкой неврологической ремиссии.

Согласно современным данным, у 70% больных множественной миеломой зафиксировано значительное снижение плотности костного вещества. Активность щелочной фосфатазы сыворотки и экскреция оксипролина с мочой повышены у 43 и 64% больных соответственно. Данные литературы свидетельствуют о довольно интенсивном процессе деминерализации костной системы у больных множественной миеломой [1].

Программы полихимиотерапии оказывают нормализующее действие на фосфорно-кальциевый обмен, однако тенденция к снижению плотности кости продолжается. ПХТ в сочетании с кальцитрином обладает большим, но не достаточным воздействием на остеолиз.

В связи с этим мы предприняли попытку изучить остеолитический процесс при множественной миеломе с целью адекватного воздействия на репаративные процессы в костной ткани. Для этого было обследовано 70 больных с III стадией ММ (Plg G – 47, Plg A – 12, Plg M – 1, B_j – 10). При изучении продукции ИЛ-6 и ИЛ-1 мононуклеарами крови и костного мозга была установлена обратная корреляция между величиной плотности костного вещества. Так, в зависимости от плотности костного вещества, спонтанная продукция ИЛ-1 в крови составляла $7,2 \pm 2,1$ Ед/мл и $28,9 \pm 10,2$ Ед/мл ($p < 0,05$), а в костном мозге $3,2 \pm 1,1$ и $8,5 \pm 3,6$ Ед/мл ($p < 0,05$). Аналогичные показатели были получены при изучении продукции ИЛ-6. Индуцированная липополисахаридом продукция ИЛ-6 в крови составляла 1623 ± 334 и 4037 ± 682 Ед/мл. ($p < 0,05$), а в костном мозге 203 ± 70 и 1035 ± 149 Ед/мл (СП) ($p < 0,05$), также в зависимости от плотности костной ткани. Повышение концентрации кальция и фосфора в сыворотке установлено в 20 и 30% наблюдений соответственно. Повышенная концентрация оксипролина в моче отмечена в 64%. Повышенная концентрация паратиреоидного гормона – у 7%, снижение кальция и фосфора в сыворотке – у 4 и 5,7%. Гиперплазия паращитовидной железы с развитием аденомы – у 10%.

Таким образом, проведенные исследования показали, что избыточная продукция остеотропных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 при ММ является пусковым фактором остеолиза. Это создает определенный

(миеломный) стереотип нарушения обмена кальция и фосфора, когда костная ткань разрушается в основном за счет остеокласт-активирующих факторов, а не за счет самой опухоли.

В аспекте полученных данных становится очевидной необходимость включения препаратов, избирательно влияющих на метаболизм костной ткани, непосредственно угнетающих активность остеокластов, в программное противоопухолевое лечение ММ с целью замедления остеолита и для усиления репаративных процессов. Наиболее мощным влиянием на обменные процессы в костной ткани обладают бифосфонаты, которые в последнее время используются не только для лечения остеопорозов, но и в онкологической практике.

В связи с этим нами была изучена клиническая эффективность бифосфонатов: бонефоса и бондроната. Для купирования интенсивных костных болей, рефрактерных к противоопухолевому лечению, использовали инфузии бонефоса. При этом снижение костных болей происходит к концу пятых суток у 31% больных. Оценка по визуально-аналоговой шкале интенсивности болевого синдрома свидетельствует о том, что уменьшение боли при этом происходит на 29%. Подвижность больных восстанавливается с IV до II степени.

Применение бондроната в виде однократной инфузии 2 мг лекарственного вещества оказалось эффективным у 69% больных. Анализ интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале показал его снижение на 50%. Значительное снижение интенсивности боли при лечении бондронатом наступало через 14 часов. При этом подвижность больных восстановилась со II до I степени.

В дальнейшем нами было установлено, что при достижении ремиссии заболевания и ее поддержании циклами противоопухолевого лечения плотность костного вещества, тем не менее, имеет тенденцию к снижению. По-видимому, это происходит за счет гуморального влияния на кость остаточной опухоли, которая может определяться в ремиссии. В среднем, за 4-месячный период наблюдения у больных с III стадией миеломы потеря костного вещества составляет до 9%. Это послужило основанием для рекомендации назначения таблетированных форм бонефоса по 1600 мг в день в течение 4 месяцев в дополнение к поддерживающей противоопухолевой терапии. В результате такого лечения плотность кости возрастала до 15%, что сопровождалось практически полным исчезновением имевшихся остаточных костных болей (табл. 2).

Таблица 2

**Изменение плотности кости у больных множественной
миеломой, леченых только химиотерапией
и в сочетании с бонефосом (M+m)**

Препарат	Плотность кости (г/см ²)		
	Исходная	После лечения	Прирост (%)
Бонефос в сочетании с химиотерапией	0,565 ± 0,02	0,655 ± 0,02	15
Химиотерапия без бонефоса	0,567 ± 0,02	0,536 ± 0,01	- 9

В связи с этим, показанием для использования бифосфонатов являются случаи заболевания, рефрактерные к цитостатической терапии, когда остеолитические изменения носят выраженный характер и протекают с болями в костях, а также в период ремиссии при наличии тенденции к остеолитическому процессу.

Таким образом, современные принципы лечения гемобластозов должны основываться как на базисной противоопухолевой терапии, так и на включении методов, направленных на устранение клинических проявлений заболевания. Как показали наши исследования, только комплексный подход может существенно продлить состояние ремиссии, увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голенков А.К., Луцкая Т.Д., Ключенкова Е.Н. и др. // Тер. арх. – 1996. – № 7. – С.58-61.
2. Голенков А.К., Шабалин В.Н. Множественная миелома. – М., 1995. – С.141.
3. Кильдюшевский А.В., Голенков А.К. // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – С.542.
4. Рыжко В. В., Андреева Н. Е., Городецкий В. М. И др. // Тер. арх. – 1990. – №7. – С.59-63.
5. Седов К.В., Голенков А.К., Поляков П.Ю. // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – С.553.
6. Dall'Amico R., Zacchello G., Heald P. // Rec. Prog. Med. – 1991. – V.82. – P.294-299.
7. Edelson R.L. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1991. – V.636. – P.154-164.
8. Euler H.H., Schmitz N., Loffler H. // Blood. – 1985. – Bd.50, № 6. – P.321-330

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

П.О.Казанчян, В.А.Попов
МОНИКИ

История реконструктивной сосудистой хирургии насчитывает немногим более 50 лет. В 1947 г. С. Sid Dos Santos сообщил об успешной реконструкции поверхностной бедренной артерии методом открытой эндартерэктомии [15]. Несколько позже (L.Bazy с соавт. [5]; Reboul и Laubry, 1950; Williams, 1951 – цит. по М.Д.Князеву с соавт. [1]) появились публикации об успешных эндартерэктомиях из терминального отдела аорты и подвздошных артерий. За короткий отрезок времени сосудистая хирургия достигла больших успехов. Сегодня сообщения о сложных операциях на аорте и ее ветвях с одномоментной коррекцией кровотока в нескольких артериальных бассейнах воспринимаются как само собой разумеющиеся, хотя в недалеком прошлом можно было лишь мечтать о них.

Успехи реконструктивной сосудистой хирургии не только обусловлены усовершенствованием техники операций и мастерством хирургов, но и достижениями анестезиологии и реаниматологии, внедрением в клиническую практику новых безопасных и, что главное, высокоинформативных методов исследования, позволяющих не только оценить характер патологии, требующей хирургической коррекции, но