ского хвоста, состояние после гемиламинэктомии L_{II}-L_{IV} с частичным удалением опухоли (23.04.02 г. РГМУ, г/а № 815-3154). Состояние после курса ДГТ СОД 40 Гр (05–06.02 г. РНИОИ). На РКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 14.03.03 г.: к дефекту правой полудужки L_{III} позвонка со стороны позвоночного канала прилегает объемное образование размерами 4×1,5×1,7 см протяженностью до L_{IV} позвонка. Заключение: КТ признаки пролиферативного роста анапластической эпендимомы конского хвоста. С 26.03.03 по 06.10.03 г. в отделении ОЦНС РНИОИ проведено 4 курса аутоликворохимиотерапии с ACNU в суммарной дозе 40 мг, при проведении аутоликворохимиотерапии побочных явлений и проявлений токсичности химиопрепарата (головные боли, тошнота, рвота) не отмечено. На РКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 30.03.04 г. данных за опухоль конского хвоста нет.

Таким образом, применение описанного способа химиотерапии больных ОСМ методом пролонгированной интратекальной аутоликворохимиотерапии нидраном (ACNU) позволяет уменьшить размеры опухоли спинного мозга вплоть до полной ее элиминации, снизить токсичность, частоту побочных эффектов и тем самым повысить эффективность химиотерапии.

Литература

1. *Гайдар Б.В.* Практическая нейрохирургия. СПб., 2002. С. 492.
2. *Земская А.Г.* Мультиформные глиобластомы головного мозга. Л., 1976. С. 178.
3. *Khan R.B., Marshman K.C., Mulhern R.K.* // J. Child Neurol. 2003. Jun. 18(6) P. 397–400.
4. *Lustig R.H. et al.* // J. Clin. Endocrinol Metab. 2003. Feb. 88(2) P. 611–616.
5. *Сидоренко Ю.С.* Аутомиело- и аутоликворохимиотерапия новообразований ЦНС и других злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 2004. С. 131.
6. *Соснов Ю.Д.* Нейрохирургия. 1984. № 14. С. 69–72.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт 25 июля 2005 г.

УДК 616-06-07:616.81:615-032.7

МОНИТОРИНГ УРОВНЕЙ БЕЛКА И КАЛЬЦИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ С ЦЕЛЬЮ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© 2005 г. Ю.С. Сидоренко, С.В. Григоров, Д.П. Атмачиди

With the aim of improving results of treatment of patients with tumours of central nervous system we worked out and applied the method of prolonged intrathecal chemotherapy on autoliquor to individualize the dose of the administered cytostatic by the changes of albumin and calcium levels of cerebrospinal liquor and clinical dynamics after administration of "test-dose".

Частота заболеваемости первичными опухолями головного мозга (ОГМ) достигает 14 на 100 000 человек населения и составляет 1,8–2,5 %

от общего числа злокачественных новообразований, занимая 9–10 место в структуре их заболеваемости в развитых странах [1–3].

Современная стратегия лечения опухолей ЦНС основана на хирургическом удалении опухоли с последующим проведением химиотерапии и лучевого лечения. Результаты комплексной терапии опухолей головного мозга остаются неудовлетворительными [4, 5].

Если средняя выживаемость больных с анапластическими астроцитомами составляет около 24 мес., то ситуация у пациентов с глиобластомами значительно хуже. По оценкам разных авторов средняя продолжительность жизни больных этой группы редко превышает 12 мес. [6, 7].

Современный подход в лечении нейроонкологических пациентов включает в себя все основные виды лечебных воздействий, используемых в онкологии – хирургию и последующие лучевую, химио- и биотерапию, которые призваны улучшить качество жизни и прогноз у этой тяжелой категории больных.

В то же время сложившаяся нейрохирургическая техника, не предусматривающая интраоперационную абластику, заставляет искать дополнительные способы воздействия на остающиеся в ране опухолевые клетки.

Лучевая терапия злокачественных внутримозговых опухолей применяется в плане комбинированного лечения после операции, а также при рецидивах. В качестве самостоятельного лечения она рассматривается как паллиативная при противопоказаниях к оперативному вмешательству.

Химиотерапия как метод лечения внутричерепных опухолей активно разрабатывается в течение последних 25–30 лет. Ее роль в комплексном лечении новообразований головного мозга, как и других абластических методов, широко обсуждается в научной литературе. Большинство авторов склоняется к несомненной значимости данной составляющей комплексной терапии [6, 8, 9].

В химиотерапии внутричерепных злокачественных опухолей (как ни при одной другой локализации новообразований) имеют значение пути и методы введения лечебного препарата [10]. Они определяются существованием гематоэнцефалического барьера как защитно-приспособительного механизма, изолирующего мозг от многих токсических продуктов, нередко циркулирующих в кровеносном русле. Поэтому многие лечебные препараты не могут оказывать терапевтического воздействия на опухоль из-за их неспособности преодолеть этот барьер.

Под руководством директора Ростовского НИИ онкологии академика РАН Ю.С. Сидоренко в отделении опухолей ЦНС разработан способ многократного введения цитостатика через эндолумбальный катетер с последующими контрольными заборами ликвора для биохимического и иммунологического контроля – метод интратекальной химиотерапии (ИХТ) на аутоликворе больных опухолями ЦНС.

Основные преимущества введения химиопрепаратов в ликворное русло заключаются в возможности обойти гематоэнцефалический барьер и

местно создать высокую концентрацию антибластического вещества. При таких способах введения достигается наиболее полная утилизация антибластического агента, тогда как при системном введении значительная часть препаратов дезактивируется в печени и других тканях, а также связывается с белками и клетками крови. Снижается общетоксическое действие цитостатиков, чему способствует также разведение цитостатика в собственной биологической среде (аутоликворе) с инкубацией, что индивидуализирует характер химиотерапии.

Большому осуществлению люмбальную пункцию иглой Туохи, катетеризировали субарахноидальное пространство. Забирали ликвор (10 мл), инкубировали его с химиопрепаратом *in vitro* при $t = 38^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и вводили эндолумбально.

Режим введения определялся чувствительностью больного к препарату, некоторыми биохимическими и иммунологическими показателями, динамикой саногенеза.

Базовая терапия на фоне эндолумбальной химиотерапии включала сочетание препаратов магния, гормонов и диуретиков. Контроль уровней белка и кальция в ликворе осуществлялся каждые 3 дня, что при наличии катетера не являлось обременительным для больного.

Нами установлено, что после эндолумбального введения цитостатика, как правило, уровень белка в ликворе повышается в 2 и более раз (до 30 раз!). Мы расценили это явление как признак цитолиза опухолевых клеток, так как лизис нормальных нейронов сопровождался бы отрицательной клинической динамикой и соответствующими изменениями на КТ головного мозга, что у наших больных отсутствовало.

Известно, что цитостатики действуют в первую очередь на быстро делящиеся клетки, к которым относятся злокачественные клеточные элементы, в отличие от нормальных нейронов. Таким образом, по нашему мнению, повышение концентрации белка в ликворе косвенно свидетельствует об уровне распада новообразования и может быть использовано как прогностический тест.

Г.Н. Кассиль [11] и И. Тасаки [12] установили, что раздражение центральной нервной системы характеризуется уменьшением концентрации кальция в спинномозговой жидкости, т.е. уровень раздражения ЦНС можно оценить по динамике изменения уровня Са в ликворе: чем меньше его в ликворе, тем выше уровень раздражения ЦНС.

Нами достоверно установлено, что после эндолумбального введения химиопрепарата концентрация кальция в ликворе уменьшается (очевидно, за счет раздражения ЦНС продуктами цитолиза онкоклеток) и динамика изменения уровня кальция в ликворе косвенно отражает степень раздражения головного мозга продуктами распада опухоли, имеет прогностическое значение и может служить критерием при оценке эффективности эндолумбальной химиотерапии.

Анализ результатов первых этапов нашей работы показал, что стандартизация методики расчета доз цитостатика посредством учета площади поверхности тела или веса пациента при интратекальной химиотерапии неприемлема. Объем головного и спинного мозга у всех больных практически одинаков, а вот объем, гистотип и химиочувствительность (или химиорезистентность) новообразования – различны. Исходя из этого, мы решили, что доза цитостатика должна быть минимальной и ввели понятие «тест-дозы». «Тест-доза» – это минимальное количество химиопрепарата, после введения которого мы оцениваем динамику изменения уровней белка и кальция в ликворе, состояние больного и корректируем дальнейшую тактику лечения пациента.

Исследовали уровень кальция и белка в ликворе до введения «тест-дозы» и после нее. За этот период ИХТ на физиологическом растворе и аутоликворе больных проведена 125 пациентам.

Выявлено, что до начала химиотерапии уровень кальция в СМЖ в среднем значении составляет 1,1 ммоль/л, а белка–0,4 г/л. В дальнейшем (после проведения интратекальной химиотерапии на аутоликворе) происходит снижение содержания кальция в среднем до 0,9 ммоль/л и повышение содержания белка в среднем до 0,65 г/л, при этом повышается эффективность лечения – отмечается отсутствие нарастания общемозговой симптоматики, клиническая ремиссия, подтвержденная инструментальными и лабораторными исследованиями.

Нами установлено, что снижение концентрации кальция в СМЖ, являющееся проявлением угнетения функционирования ЦНС и задержки ионов кальция мозгом, и повышение концентрации белка в СМЖ, являющееся проявлением распада резидуальной части опухоли, отражают характер и интенсивность воздействия адьювантной химиотерапии на функциональное состояние головного мозга больных злокачественными опухолями ЦНС, вследствие чего определение динамики концентрации кальция и белка в СМЖ позволяет индивидуализировать и минимизировать интратекальную химиотерапию и прогнозировать ее эффективность, а также разработать понятие «тест-доза» для различных групп цитостатиков (таблица).

Таблица индивидуализации дозы цитостатика при интратекальной химиотерапии

Изменения биохимических показателей в ликворе после тест-дозы цитостатика	Изменение дозы цитостатика при втором введении
Общий белок не изменяется Кальций не изменяется Неврологический статус — не изменяется	Увеличение на 20 %
Общий белок увеличивается меньше, чем на 100 % Кальций уменьшается меньше, чем на 20 % Неврологический статус — не изменяется	Не изменяется

Окончание таблицы

Изменения биохимических показателей в ликворе после тест-дозы цитостатика	Изменение дозы цитостатика при втором введении
Общий белок увеличивается больше, чем на 100 %, но меньше, чем на 200 % Кальций уменьшается больше, чем на 20 %, но меньше, чем на 40 % Отрицательная неврологическая динамика	Снижение на 20 %
Общий белок увеличивается больше, чем на 200 % Кальций уменьшается больше, чем на 40 % Отрицательная неврологическая динамика	Курс химиотерапии ограничивается тест-дозой цитостатика
Общий белок уменьшается Кальций увеличивается Отрицательная неврологическая динамика	

«Тест-доза» – первая, интратекально вводимая доза, по реакции на которую (отраженной в динамике неврологического статуса, белка и кальция в СМЖ) корректируют индивидуально курсовую дозу и кратность введения цитостатика в соответствии с таблицей.

Литература

1. *Старченко А.А.* Клиническая нейрориммунология хирургических заболеваний головного мозга. СПб., 2001.
2. *Олюшин В.Е., Тиглиев Г.С., Филатов М.В. и др.* // III съезд нейрохирургов России. СПб., 2002. С. 136.
3. *Khan R.B., Marshman K.C., Mulhern R.K.* // J. Child. Neurol. 2003. Jun. 18(6). P. 397–400.
4. *Голанов А.В., Корицунов А.Г.* // III съезд нейрохирургов России. СПб., 2002. С. 88–89.
5. *Ступак В.В. и др.* // III съезд нейрохирургов России. СПб., 2002. С. 156.
6. *Константинова М.М.* // Современная онкология. 2002. Т. 4. № 3. С. 144–149.
7. *Острейко О.В. и др.* // Нейрохирургия. 2003. № 4. С. 40–44.
8. *Кобяков Г.Л.* // Современная онкология. 2002. Т. 4. № 1. С. 16–22.
9. *Varlet P. et al.* // J. Neurology and Applied Neurobiology. 2000. № 26. P. 379–389.
10. *Главацкий А.Я., Хмельницкий Г.С., Лысенко С.Н.* // III съезд нейрохирургов России. СПб., 2002. С. 87.
11. *Кассиль Г. Н.* Гемато-энцефалический барьер. М., 1963.
12. *Tasaki I.* Нервное возбуждение. М., 1971.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт*

25 июля 2005 г.