

листез поясничного отдела позвоночника, опухоли крестца. Эпидуральная термометрия способствует более эффективной диагностике заболеваний позвоночника и может служить показателем эффективности лечения. Применение эпидуральной лазеротерапии ведет к сокращению сроков лечения и уменьшению количества применяемых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдыгин В.П., Морозов А.К., Беляев А.А. //Вестн. травматол. и ортопед. - 1998.-№1.-С. 3-11.
2. Дзяк А.М. Крестцовые боли. - М., 1981.
3. Зацепин С.Т., Павлова Г.А., Бурдыгин В.Н. и др. // Ортопед. травматол.-1984. -№ 10.-С. 38-42.
4. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. - М., 2003.
5. Левит К., Захсе И., Янда В. Мануальная медицина. -М., 1993.
6. Попелянский Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы.- Казань, 1974. Т. 1.
7. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. - Казань, 1997.
8. Попелянский Я.Ю., Магомаев М.Ф. //Вер-

теброневрология.-2001.-№1-2. С. 45-48.

9. Эмдин П.И. //Вестн. нейрохир.-1950. - № 4.-С. 35-38.

Поступила 17.06.04.

CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT OF SACRALGIAS

G.A. Ivanichev, M.F. Magomaeu

S u m m a r y

The results of examinations of patients with pains in sacrum are given. The most frequent causes of sacralgias are: periarthrosis of sacroileal joints, aseptic epiduritis, diseases of pelvis, true spondylolisthesis of the lumbar part of vertebral column, sacrum tumors. Periarthrosis of sacroiliac joints can present as independent clinical syndrome or as a symptom in osteochondrosis of the lumbar part of vertebral column and diseases of pelvis organs. Peridural temperature is usually 34,4°C and in aseptic epiduritis it decreases by 2,2°C, what is probably due to venous congestion in epidural fat tissue. Peridural laserotherapy reduces duration of treatment, decreases amount of medications.

УДК 616 - 006. 446. 2 - 085. 277. 3

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ПРОГРАММ ХИМИОТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Т.П. Загоскина

ГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови (директор - проф. С.А. Шарыгин)
В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - наиболее часто встречающееся онкогематологическое заболевание, на долю которого приходится более 30% всех случаев гемобластозов. Терапия больных ХЛЛ представляет собой важную проблему, так как данный вид лимфатической опухоли продолжает оставаться неизлечимым. В настоящее время в лечении таких пациентов применяются различные варианты противоопухолевой терапии. Длительное время, до 90-х годов прошлого века, при ХЛЛ использовались выжидательная тактика и сдерживающая терапия алкилирующими агентами, направленная на ограничение массы опухоли. Более 40 лет препаратом выбора считался хлорамбуцил (хлорбутин). Применение хлорамбуцила в монорежиме или в сочетании с преднизолоном позволяет сдерживать прогрессирование заболевания определенное время, контролируя лишь клинико-гематологические проявления. При этом крайне редко удается получить полные ремиссии (1-4%), продолжительность которых кратковременна [14]. Использование программной полихимио-терапии с включением алкилирующих агентов (СОР, САР, СНОР и др.) несколько увеличило число полных ремиссий (8-20%), однако не достигнуто преимущество в продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости по сравнению с таковыми при лечении хлорамбуцилом [11,12].
В конце XX века положение в лечении больных ХЛЛ радикально изменилось после появления нового класса лекарственных средств - аналогов пурина. Создание и внедрение в клиническую практику флударабина стали основой для разработки излечивающих программ при зрелоклеточных лимфатических опухолях. При ХЛЛ флударабин первоначаль-

но использовался преимущественно в качестве второй линии терапии при положительном ответе у 40-60% больных с рецидивами после предшествующего лечения хлорамбуцилом [13]. Применение флударабина при ХЛЛ в качестве моноагента у первичных больных приводит к общему эффекту в 75-78% случаев, к полной ремиссии - в 20-30%. Принципиальная возможность получения последних - первый шаг к разработке излечивающей терапии ХЛЛ. Вместе с тем на фоне монотерапии флударабином также не удается достичь длительного безрецидивного периода и увеличить продолжительность жизни пациентов [15].

Для повышения эффективности результатов лечения больных лимфатическими опухолями необходим поиск новых терапевтических направлений. В настоящее время общая тенденция в лечении ХЛЛ заключается в интенсификации первой линии терапии в связи с возможностью достижения у большего числа больных полных и более продолжительных ремиссий. Особый интерес представляет применение комбинированной терапии флударабином с алкилирующими агентами, антрациклинами и глюкокортикоидными гормонами, поскольку обнаружен *in vitro* синергизм их действия [2, 3, 9]. Изучение эффективности сочетания флударабина с другими цитостатическими препаратами (цитозар, идарубицин, доксарубицин, циклофосфамид, митоксантрон) пока не привело к однозначным результатам [3, 6-8, 10, 16, 17]. Данные разных авторов значительно различаются в зависимости от состава больных. Вместе с тем зарубежные публикации показывают, что флударабин знаменует собой новую эру в терапии больных ХЛЛ. В нашей стране до сих пор наиболее распространенной остается стандартная паллиативная тактика с пролонгированной терапией алкилирующими препаратами (хлорбутин, циклофосфан) в монорежиме, а также полихимиотерапией (СОР, СВР, СНОР). Разнообразие терапевтических воздействий и их различная эффективность доказывают, что оптимальный метод лечения ХЛЛ все еще не найден.

Цель данной работы: сравнительный анализ эффективности различных режимов химиотерапии с включением флударабина в открытом контролируемом ис-

следовании у больных В-клеточным ХЛЛ.

В работе представлены собственные результаты лечения больных ХЛЛ за период с 2000 по 2004 г. Использовались следующие программы химиотерапии:

1. Комбинация флударабина, циклофосфана, митоксантрона (FCM): флударабин - 25 мг/м² в/в капельно в 100 мл физиологического раствора за 30 минут (1-3 дня), циклофосфан - 200 мг/м² в/в капельно (1-3 дня), митоксантрон - 6 мг/м² в/в капельно в 1-й день.

2. Комбинация флударабина, циклофосфана (FC): флударабин - 25 мг/м² в/в капельно в 100 мл физиологического раствора за 30 минут (1-3 дня), циклофосфан — 300 мг/м² в/в капельно (1-3 дня).

3. Флударабин в монорежиме (F) - 25 мг/м² в/в капельно в 100 мл физиологического раствора за 30 минут (5 дней).

Курсы FCM, FC, F проводились каждые 4 недели (не более 6 курсов).

4. Хлорбутин и СНОР в стандартных дозах и интервалах.

Были обследованы 214 больных ХЛЛ: мужчин - 123 (57%), женщин — 91 (43%). Стадия А определялась у 21 (10%) больных, В - у 114 (53%), С - у 79 (37%). Первичных больных было 120 (56%), ранее леченных - 94 (44%). Из числа ранее леченных 32 пациента получили по одному режиму химиотерапии (хлорбутин или СНОР), 36 - по два (хлорбутин и СНОР или СОР), 26 - по 3 и более (хлорбутин, СОР, СНОР). Возраст пациентов колебался от 34 до 76 лет (медиана - 59 лет). Диагноз В-клеточного ХЛЛ установлен на основании общепринятых критериев [1]: проводились общий анализ крови, миелограммы пунктата грудины, биоптата лимфатического узла с иммуногистохимическим анализом, иммунофенотипирование клеток периферической крови. Обязательным условием для назначения лечения было отсутствие признаков трансформации ХЛЛ в более агрессивную гистологическую форму.

Больные были разделены на 5 групп: 1-я группа включала 63 пациента, которым проводилась терапия FCM: в качестве первой линии - у 31 больного, в качестве второй или третьей - у 32. Во 2-ю группу вошли 64 пациента (30 - первичных, 34 — ранее леченных) полу-

чивших терапию ФС. 27 больным 3-й группы (15 - первичных, 12 - ранее леченных) был назначен флударабин (F) в режиме монотерапии, 30 больным 4-й группы (14 - первичных, 16 - ранее леченных) - стандартная программа СНОР.

5-ю группу составили 30 первичных больных, леченных хлорбутином (Хлб).

Эффективность терапии оценивали через 2 месяца после окончания всех курсов с использованием критериев, рекомендованных интернациональной рабочей группой по ХЛЛ и рабочей группой Национального института рака США (IWCLL/NCI) [1, 4, 5]. Наблюдение на момент оценки результатов исследования от первого дня химиотерапии продолжалось 12—56 месяцев.

При сравнительном анализе эффективности различных программ терапии использовались χ^2 тест, а также время общей и безрецидивной выживаемости, которые определялись с помощью метода Каплана - Майера. Кривые сравнивали по значению log-rank. Больные, у которых вновь появлялись клинические признаки, относящиеся к заболеванию, и/или количество лимфоцитов составляло $> 5 \times 10^9/\text{л}$, считались рецидивирующими.

Результаты лечения больных ХЛЛ показали следующее.

В 1-й группе при использовании комбинации FCM клинически значимый лечебный эффект - полная и частичная ремиссии (соответственно ПР и ЧР) - был получен у 59 (94%) больных. Среди первичных больных общая эффективность наблюдалась у 31 (100%) пациента, ПР - у 22 (71%), ЧР - у 9 (29%). У больных, получивших FCM в качестве первой линии терапии, отсутствие эффекта не отмечалось. Среди лиц, резистентных к ранее проведенному лечению и рецидивирующих, ПР была достигнута у 12 (38%) больных, т.е. почти в 2 раза меньше, чем у первичных пациентов, ЧР - у 16 (50%). Процесс стабилизировался у 1 (3%), эффект отсутствовал у 3 (9%).

При анализе эффективности программы ФС отчетливый положительный ответ был зарегистрирован у 57 (80%) больных, при этом среди первичных больных ПР была у 12 (40%), ЧР - у 15 (50%). Клиническое улучшение наблюдалось у 3 (4%) пациентов, отсутствие эффекта - у 10 (16%).

У больных, получивших монотерапию флударабином, общая эффективность оказалась значительно меньше, чем у больных 1 и 2-й групп (70%), особенно у ранее леченных (50%). Среди них ПР имела место у 1 (8%) больного, ЧР - у 5 (42%), отсутствие эффекта - у 4 (33%). У первичных больных ПР была достигнута в 4 (27%) случаях, ЧР - в 8 (53%), эффект отсутствовал у 2 (13%).

Эффективность лечения у больных 4 и 5-й групп была значительно скромнее. При использовании СНОР терапии общий эффект был получен у 18 (60%) больных. При использовании схемы СНОР в качестве первой линии общая эффективность лечения наблюдалась у 11 (79%) больных, однако ПР удалось достичь лишь у 1 (7%) пациента, ЧР - у 10 (71%), стабилизации процесса - у 1 (7%); у 2 (14%) больных лечение оказалось неэффективным. При назначении СНОР терапии ранее леченным больным ПР не была получена ни в одном случае, ЧР имела место у 7 (44%), стабилизация процесса - у 5 (31%), отсутствие эффекта - у 4 (25%).

Все больные, леченные Хлб, были первичными. Положительный ответ отмечался у 11 (37%) больных, который проявлялся лишь в достижении ЧР. В данной группе пациентов ПР не наблюдалось. Стабилизация процесса выявлялась у 12 (40%) больных, отсутствие эффекта - у 7 (23%).

Сравнительный анализ эффективности различных программ терапии у больных ХЛЛ показал, что больных с ПР и ЧР было значительно больше при назначении режимов, включавших флударабин, чем пациентов, леченных по схеме СНОР ($p < 0,05$) и Хлб ($p < 0,001$). ПР наблюдались преимущественно у лиц, у которых программы с флударабином использовались в качестве первой линии терапии ($p < 0,001$). Сопоставление эффективности флударабинсодержащих режимов химиотерапии у больных ХЛЛ выявило наибольший эффект при использовании комбинации FCM ($p < 0,001$).

Анализ выживаемости больных ХЛЛ, получивших флударабинсодержащие режимы химиотерапии показал следующее. Медианы общей выживаемости за 56 месяцев наблюдения достигнуть не удалось. Медиана безрецидивной выживаемости у первичных больных, леченных FCM и ФС, также не была достигнута, тогда как у ранее леченных пациентов она состав-

ляла 41 месяц на программе FCM и 32 месяца на программе FC. В группе больных, получивших лечение флударабином, медиана безрецидивной выживаемости у первичных больных составляла 17 месяцев, у ранее леченных - 6. Безрецидивный период длился после программы СНОР в среднем 4,5 месяца, на Хлб — 4,1. Разница в показателях безрецидивной выживаемости в 1 и 2-й группах, в 1 и 3-й группах, а также во 2 и 3-й группах была достоверной ($p < 0,01$).

Наряду с этим была проанализирована токсичность различных видов химиотерапии. У больных, получивших программы FCM, FC и F, основным показателем гематологической токсичности была нейтропения преимущественно 1-2-й степени: у 36% больных, леченных FCM, у 31% после FC, у 33% — после F и у 27% по схеме СНОР. Кроме того, отмечались анемия и тромбоцитопения, чаще всего 1-2-й степени. При анемии и тромбоцитопении не требовалось переливания эритроцитарной массы и концентрата тромбоцитов. Значительно более выраженная гематологическая токсичность проявлялась у ранее леченных лиц. Ни у одного больного, не имевшего в анамнезе или непосредственно перед лечением комбинацией FCM, FC и F эпизодов гемолиза, не развивалась аутоиммунная гемолитическая анемия. Напротив, на фоне терапии FCM у 2 больных купировались аутоиммунные гемолиз и тромбоцитопения, которые были расценены как осложнения ХЛЛ. Тошнота и рвота 1—2-й степени регистрировались у 24% больных, получивших флударабинсодержащие режимы, и у 52% лиц, леченных по схеме СНОР. Побочных аллергических реакций на введение препаратов, входящих в программу FCM, FC, F, не наблюдалось, кроме одного случая, когда после 2 курсов терапии FC развилась токсикодермия. Негематологические токсические проявления в виде алопеции, поражения желудочно-кишечного тракта, печени, почек и сердца на FCM, FC и F режимах также отсутствовали. Поражение сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем отмечалось у 16% больных, получивших терапию СНОР. Наиболее частым негематологическим побочным эффектом были инфекции, подтвержденные у 34% больных, которые получили программу FCM, у 30% больных, леченных по схеме FC, у 38% на терапии F, у 31% на программе СНОР и у 28% лиц, получивших Хлб. Инфекционные ослож-

нения в сравниваемых группах фиксировались с одинаковой частотой ($p > 0,05$). Из инфекционных осложнений чаще развивались бронхолегочные инфекции бактериальной и бактериально-грибковой этиологии, стоматит, герпес, а также лихорадка без доказанных очагов инфекции. Все случаи инфекции оказались курable. Следовательно, эффективность лечения флударабинсодержащими программами превышает риск их токсичности.

Итак, полученные нами результаты соответствуют ведущей на современном этапе концепции наибольшей эффективности лечения ХЛЛ с включением аналогов пурина. Использование в лечении ХЛЛ таких флударабинсодержащих программ, как FCM и FC, позволяет значительно повысить число ПР и ЧР, а также их продолжительность по сравнению с таковыми при стандартной терапии Хлб и СНОР. Анализ показал, что результативность комбинации FCM достоверно превышает эффективность программы FC. Монотерапия флударабином также характеризуется высокой частотой ремиссий, но в большинстве случаев они недолгительны, в отличие от получаемых при комбинированной терапии FCM и FC. При равнозначной токсичности программ FCM, FC и F очевидно, что монотерапия флударабином при ХЛЛ является малоперспективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М., 2001. - С. 378 - 381.
2. Bellosillo B., Villamor N. et al. // Blood. - 1998. - Vol. 94. - P. 2836 - 2843.
3. Bosch F., Ferrer A. et al. // Br. J. Hematol. - 2002. - Vol. 119. - P. 976 - 977.
4. Cheson B.D., Villamor N. // Clinical Oncology. - 1996. - P. 1999 - 2021.
5. Cheson B.D., Bennet J.M. et al. // Blood. - 1996. - Vol. 87. - P. 4990 - 49973.
6. Elias L., Stock-Novack D. et al. // Leukemia. - 1993. - Vol. 7. - P. 361 - 365.
7. Flinn I.W., Byrd J.C. et al. // Blood. - 2000. - Vol. 96. - P. 71 - 75.
8. Frewin R., Turner D. et al. // Br. J. Haematol. - 1999. - Vol. 104. - P. 612 - 613.
9. Gandhi V., Robertson L.E. et al. // Can. Chemother. and Pharmacol. - 1994. - Vol. 34. - P. 30 - 36.
10. Haliek M., Schmitt B. et al. // Br. J. Haematol. - 2001. - Vol. 114. - P. 342 - 348.
11. Leporrier M., Chevet S. et al. // Blood. - 2001. - Vol. 98. - P. 2319 - 2325.
12. Leporrier M. et al. // Hematol. Cell Ther. - 1997. - Vol. 39. - P. 58 - 59.
13. O'Brien S.M., Kantarjian H.M. et al. // J.

- Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 1414 - 1420.
14. Rai K.R., Peterson B.L. et al. // New Engl. J. of Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 1750 - 1757.
15. Rai K.R. et al. // Blood. - 1996. - Vol. 88. - P. 141a. - Abstr. 552.
16. Robertson L.E., O'Brien S. et al. // Leukemia. - 1995. - Vol. 9. - P. 943 - 945.
17. Rummel M.J., Kafer G. et al. // Ann. Oncol. - 1999. - Vol. 10. - P. 183-188.

Поступила 22.10.04.

COMPARATIVE ESTIMATION OF
EFFICIENCY OF VARIOUS
CHEMOTHERAPY PROGRAMS OF
CHRONIC LYMPHOLEUKOSIS

T.P. Zagoskina

S u m m a r y

Comparative analysis of efficiency of the treatment of 214 patients with chronic lympholeukosis on standard therapy with chlorambucil or CHOP and various therapy programs including fludarabin are presented. Interval between courses was 28 days, number of courses was 6. Fludarabin containing regimes are highly effective methods of treatment of chronic lympholeukosis. FCM and FC treatment gives better results than monotherapy with purin analogs. Good tolerance of the treatment, low general and hemotologic toxicity are observed.

УДК 616. 72 — 002. 77 — 073. 4 : 611 — 018. 74

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д. К. Хусаинова

Кафедра госпитальной терапии (зав. — чл.-корр. АНТ, проф. И.Г. Салихов) Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница (главрач — М.В. Кормачев) МЗ РТ, г. Казань

Ревматические заболевания привлекают внимание специалистов различных профилей в связи с повышением заболеваемости, полисиндромностью проявлений, тенденцией к прогрессированию течения и серьезностью прогноза. Известно, что уже на ранних стадиях в патологический процесс вовлекаются кровеносные сосуды, которые оказывают, в свою очередь, влияние на течение и прогноз заболевания в целом [2, 8, 9]. Особенно хорошо изучены микроциркуляторные нарушения, а исследования крупных артериальных стволов при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), практически не проводились. Имеются лишь отдельные исследования дисфункции эндотелия при РА, однако данные носят противоречивый характер. Рядом исследователей при РА обнаружены циркулирующие эндотелиальные клетки, являющиеся маркерами сосудистого (эндотелиального) повреждения [2, 8]. Выявлены взаимосвязи между неадекватной вазодилатацией плечевой артерии и высоким АД [1, 11, 12], активностью воспалительного процесса при данном заболевании [2, 13]. В связи с этим актуально углубленное исследование реактивности сосудов для диагностики поражения сосудистого русла.

Цель работы: изучение особенностей эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса у больных РА.

В данной работе проведено комплексное обследование 106 больных РА в возрасте от 17 до 67 лет. Диагноз РА устанавливали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации. Давность заболевания у больных с РА составляла в среднем 8 0,6 года (от полугода до 37 лет). Первая степень активности имела место у 19 (18%), вторая - у 54 (51%) и третья - у 33 (31%). У большинства больных была серопозитивная форма с медленно прогрессирующим течением, I-II степени функциональной недостаточности (ФН) суставов. Среди больных РА преобладали женщины — 83 ($p < 0,001$). Артериальная гипертензия первой стадии наблюдалась у 17 (16%) человек, второй - у 13 (12%), третьей - у 3 (3%). внесуставные проявления РА (лимфаденопатия, ревматоидные узлы, сетчатое ливедо, полинейропатия, анемия, поражение глаз, сердца, легких и почек) определялись у 40% больных как среди женщин, так и мужчин.

Контрольную группу составили 33 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст - 32 2 года) без отягощенной наследственности сер-