

наличие текущего менингита становится особенно вероятным. По-видимому, следует говорить не столько о рецидивах нейрорлейкоза, сколько о его хроническом, волнообразном течении.

Волнообразность, по нашим наблюдениям, является характерной чертой специфического лептоменингита. Следует говорить о том, что «выброс» бластных клеток в спинномозговую жидкость идет неравномерно и отражает сложные патофизиологические изменения, происходящие в гематоэнцефалическом барьере с ярко выраженной тенденцией к состоянию своей функциональной компенсации. Все вышесказанное указывает на то, что «менингит» при остром лимфобластном лейкозе и лимфосаркомах нельзя воспринимать с общепринятых позиций нейроинфекционных заболеваний, так как текущий специфический процесс в оболочках определяется нами по данным исследования ликвора не только в периоды появления бластных клеток, но и при их полном отсутствии. Эту особенность следует учитывать в период обоснования необходимости продолжения химиотерапии специфического лептоменингита.

Сравнительный анализ менингитов при остром лимфобластном лейкозе и лимфосаркоме позволяет говорить об общей направленности процесса и о сходстве основных закономерностей. Однако в целом следует говорить, что при остром лимфобластном лейкозе в ликворе больше клеток, а при лимфосаркоме в ликворе больше белка. При арахноидитах также отмечается плеоцитоз в спинномозговой жидкости, хотя неотъемлемой частью клинической картины арахноидитов является поражение черепных нервов или спинномозговых корешков. Если плеоцитоз в ликворе носит преходящий характер, то поражение черепно-мозговых нервов при арахноидитах, наоборот, носит стойкий, а иногда необратимый характер. В единичных случаях мы наблюдали «ампутационный» характер поражения корешков черепно-мозговых нервов, когда слепота или половинное поражение лица при поражении зрительного и лицевого нервов были необратимыми.

Таким образом, специфический процесс при остром лимфобластном лейкозе и лимфосаркоме может развиваться в твердой, паутинной и мягкой мозговых оболочках. Вместе с тем, мягкие мозговые оболочки поражаются намного чаще. Клинический полиморфизм менингеальных форм поражения колеблется в очень широком диапазоне, начиная от четко выраженных клинических симптомов и кончая полным отсутствием менингеального симптомокомплекса. Существование не только ликворположительных, но и ликворотрицательных форм в клинической практике требует, помимо люмбальной пункции, проведения дополнительных методов исследования. Немаловажное значение в этих случаях приобретает динамическое и катamnестическое наблюдение. Последнее обстоятельство приобретает особо важное значение, так как характер поражения мозговых оболочек существенно отличается от характера течения инфекционных менингитов. При остром лимфобластном лейкозе и лимфосаркомах нередко возникают ликворные ремиссии, несмотря на текущий специфический процесс в оболочках. В этих случаях ликворные синдромы оказываются патологическими, хотя и не содержат бластных клеток в ликворе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А. В. Патологическая анатомия острого лейкоза детей при современном лечении: Дисс. канд. — М., 1982. — 214 с.
2. Кисляк Н. С., Махонина Л. А., Ивановская Т. Е. Клиническое течение и лечение острого лейкоза у детей. — М.: Медицина, 1972. — 203 с.
3. Кончакова М. И., Круглова Г. В. // Невропатология и психиатрия. — 1980. — № 3. — С. 329—333.
4. Курмашев В. И. Нейрорлейкоз у детей: Дисс. докт. — М., 1981. — 366 с.
5. Лорие Ю. И., Финогенова И. А. // Клини. мед. — 1976. — Т. 54. — № 6. — С. 31—36.
6. Махонина Л. А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей: Дис. докт. — М., 1973. — 312 с.
7. Моисеенко Е. И. Лечение и профилактика (химиотерапия и гамматерапия) нейрорлейкоза у детей: Дисс. канд. — М., 1977. — 163 с.
8. Шамансуров Ш. Ш. // Неврология детского возраста. — Минск, 1990. — С. 64—71.
9. Шеффер Д. Г. Гипоталамические синдромы. — М., 1971. — 383 с.
10. Ghilezan N., Tamburlini S., Marinca F. // Radiobiol. — Radiother. — 1982. — Vol. 23. — N 4. — P. 375—386.

Поступила 23.02.93

© И. В. Варламова, 1994
УДК 616.155.392-036.87:616.8

И. В. Варламова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ И РЕЦИДИВОВ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ И ГЕМАТОСАРКОМАХ

НИИ клинической онкологии

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является одним из наиболее тяжелых проявлений острых лейкозов и гематосарком высокой степени злокачественности (лимфобластной, иммунобластной и гистиоцитарной ретикулосаркомы) [2, 3, 8, 10, 11]. Первичные поражения ЦНС к настоящему времени изучены достаточно хорошо, разработаны эффективные методы их лечения [2, 4, 5—7, 9]. Однако у части больных в дальнейшем наблюдаются рецидивы поражения ЦНС, которые нередко бывают повторными. Сроки появления этих рецидивов, их частота, клинические проявления и сочетание с рецидивами поражения других органов и тканей до сих пор практически не изучены, что и побудило нас провести данный анализ, позволяющий рассмотреть клинические проявления рецидивов поражения ЦНС.

С этой целью нами были обследованы 113 больных гемобластомами высокой степени злокачественности с поражением ЦНС, в результате лечения которого достигнута ремиссия. Из них у 39 больных были острые лейкозы и у 74 больных — гематосаркомы.

Среди обследованных было 32 женщины и 81 мужчина в возрасте от 15 до 74 лет. Среди больных как острыми лейкозами, так и гематосаркомами преобладали больные мужского пола в возрасте от 21 до 30 лет. Все больным диагноз был поставлен цитоморфологи-

ческим методом: при острых лейкозах после анализов крови и состава костного мозга, при гематосаркомах — путем биопсии опухолевой ткани. В результате у большинства больных острыми лейкозами (69,2%) был диагностирован лимфобластный лейкоз, а при гематосаркомах преобладали больные лимфобластной лимфосаркомой (72,7%).

До начала противоопухолевого лечения почти у половины больных острыми лейкозами и у трети больных гематосаркомами уже в период диагностики одновременно определялось как поражение костного мозга, так и экстрамедуллярные опухолевые образования. Первичный очаг гематосаркомы более чем у половины больных (52,7%) локализовался в лимфатических узлах, причем частота поражения периферических лимфоузлов и лимфоузлов средостения оказалась почти одинаковой (25,7% и 24,3% соответственно). Из первичных экстранодальных локализаций опухолевого процесса наиболее часто поражалась кожа.

Диагностика специфического поражения ЦНС включала в себя клиничко-неврологическое обследование с обязательным исследованием спинномозговой жидкости, а при необходимости — осмотр окулистом, электроэнцефалографию, компьютерную томографию головного мозга.

У больных острыми лейкозами результаты сравнительного анализа клинического течения первичных поражений ЦНС и их рецидивов были следующими: у 94,8% больных с первичным поражением ЦНС оно протекало как менингеальный синдром (в остальных случаях — как интрацеребральный и интрацеребральный, сочетающийся с менингеальным). У большинства больных (56,2%) менингеальный синдром проявился в виде конвекситального, у 10,4% — цереброспинального менингита и у 5,2% — в виде менингоградикулита. Рецидивы поражения ЦНС наблюдались у 35,9% и развились в основном в течение первого года ремиссии. К его концу без рецидивов осталось 33% больных острыми лейкозами. Медиана сроков наступления рецидивов составляла 10,2 мес. Только у 14,4% больных характер течения рецидивов полностью отличался от первичного поражения ЦНС. У 42,8% мы наблюдали клиническую картину, полностью аналогичную первичному поражению, и у такого же числа пациентов имелась тенденция к распространению процесса в пределах нервной системы. Так, если сочетанное поражение оболочек головного и спинного мозга (цереброспинальный менингит) наблюдалось у 10,4% больных при первичном поражении ЦНС, то при рецидивах — в 2 раза чаще (21,4%), а распространение опухолевого процесса как на оболочки, так и на вещество мозга — соответственно у 2,6% пациентов при первичном поражении и 21,4% при рецидивах.

Общемозговая симптоматика была выражена как при первичном поражении ЦНС, так и при рецидивах. Анализ очаговой неврологической симптоматики показал, что наиболее часто наблюдается поражение лицевого (у 53,9% больных при первичном поражении и в 50% случаев рецидивов), отводящего (соответственно 25,4 и 28,4%) и тройничного (соответственно 12,8 и 2,3%) нервов.

Повторные рецидивы поражения ЦНС при острых лейкозах (от 1 до 7) наблюдались у 35,7% больных. При этом клиническая картина повторных рецидивов почти полностью соответствовала таковой при первом рецидиве.

При гематосаркомах в клинической картине первичных поражений ЦНС, как и при острых лейкозах, преобладал менингеальный синдром (6,2%); интрацеребральный синдром наблюдался у 14,8%, сочетание указанных синдромов — у 6,8%, изолированное поражение черепно-мозговых нервов у 12,1%, эпидуральный — у 4,1% больных.

Рецидивы поражения ЦНС при гематосаркомах, как и при острых лейкозах, наблюдались у 36% больных и наступали в основном в течение первого года ремиссии, однако медиана наблюдения была несколько короче и составляла 7,7 мес. Характер рецидива при гематосаркомах полностью отличался от первоначально поражения ЦНС также у небольшого числа больных (11,1%). У 63% больных рецидивы протекали аналогично первичному поражению, у 25,5% в патологический процесс вовлекались и другие отделы ЦНС. Ведущим в клинической картине рецидивов оставался менингеальный синдром (74%) с преобладанием лептобазального (40,7%) и цереброспинального (22,2%) менингита. Из черепно-мозговых нервов, как при первичном поражении, так и при рецидивах, наиболее часто страдали лицевой (27% и 33% соответственно), отводящий (21,6% и 25,9%) и тройничный (14,8% и 18,6%) нервы. Поражение черепно-мозговых нервов наблюдалось только в сочетании с поражением оболочек головного мозга, свидетельствующем о распространении опухолевого процесса в пределах нервной системы.

Повторные рецидивы (второй или третий) отмечены у 29,6% больных гематосаркомами. Характер второго рецидива в большинстве случаев соответствовал характеру первого. Третий рецидив протекал более тяжело и поражение носило более распространенный характер.

Таким образом, у больных как острыми лейкозами, так и гематосаркомами с поражением ЦНС, в результате лечения которых была достигнута ремиссия, у трети больных возникали рецидивы поражения ЦНС, которые развивались в основном в течение первого года ремиссии. Клиническая картина рецидивов поражения ЦНС у большего числа больных (63%) гематосаркомами и почти у половины больных острыми лейкозами (42,8%) аналогична таковой при первичном поражении ЦНС, почти у всех остальных больных рецидив протекал более тяжело, и поражение ЦНС носило более распространенный характер. И при острых лейкозах и при гематосаркомах ведущим являлся менингеальный синдром с преимущественным поражением лицевого, тройничного и отводящего нервов.

Учитывая полученные результаты сравнительной клинической оценки характера первичного поражения нервной системы и рецидивов этого поражения у больных острыми лейкозами и гематосаркомами, можно надеяться, что проведенное исследование поможет правильной и своевременной диагностике рецидивов поражения ЦНС и выбору рациональной тактики лечения, способствуя удлинению сроков и улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахман И. С. // Труды Центрального института усовершенствования врачей. — 1966 — Т. 83. — С. 184—195.
2. Вахман И. С. // Клини. мед. — 1965. — Т. 9. — С. 89—95.
3. Круглова Г. В. и др. // Тер. арх. — 1982. — № 8. — С. 14—18.

4. Сетдинов Р. А. Опухолевое поражение нервной системы при лимфосаркомах.: Дисс. канд. мед. наук. — 1986.
5. Allen J. C. et al. // J. Neuroradiol. — 1978. — Vol. 16. — P. 44—47.
6. Evans A. E. // Cancer. — 1984. — Vol. 17. — P. 256—258.
7. Mackintosh F. R. et al. // Cancer. — 1982. — Vol. 49. — N 3. — P. 586—595.
8. Mamoli B. et al. // Hamoblastosen. Zentr. Motorik; I atrogene Schaden Myositident. — Berlin. — 1983. — P. 70—85.
9. Meadows A. T. et al. // Cancer. — 1976. — Vol. 37. — P. 1079—1085.
10. Raz I. et al. // Arch. Neurol. — 1984. — Vol. 41. — N 11. — P. 1167—1171.
11. Seeldrauers P. et al. // Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. — 1984. — N. 20. — N 4. — P. 449—456.

Поступила 03.03.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6:577.17.9.

З. В. Кузьмина, Е. С. Герштейн, Н. Е. Кушлинский,
Т. М. Надеждина, С. А. Жарков, А. М. Гарин

ВЛИЯНИЕ ТОРЕМИФЕНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭСТРАДИОЛА, ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И ГЛОБУЛИНА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ, В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В последние годы в широкую клиническую практику входят новые синтетические соединения, обладающие гормональными свойствами. Наиболее известным из них является класс антиэстрогенов — веществ, конкурирующих в клетках гормонозависимых тканей за места связывания на рецепторах эстрогенов. Антиэстрогеном, оправдавшим надежды онкологов в лечении рака молочной железы, является тамоксифен, относящийся к препаратам первой линии эндокринного лечения. Торемифен — новый антиэстрогенный препарат фирмы Farmos Group LTD (Финляндия), который в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* тормозит рост клеток опухолей гормонозависимых тканей. В первых клинических испытаниях показано, что препарат, обладая выраженной противоопухолевой активностью, не вызывает серьезных побочных явлений [2, 3].

В ОНЦ РАМН проведена третья фаза клинических испытаний торемифена. Известно, что антиэстрогенные препараты обладают гормональными свойствами, в связи с чем представлялось необходимым исследовать, каким образом длительное применение препарата влияет на гормональный статус пациентов. С этой целью в крови больных, принимавших препарат, исследовали уровни эстрадиола (E_2), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина (ЛПГ) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС).

Материалы и методы. В исследование включены постменопаузные больные, страдающие диссеминированным раком молочной железы, ранее не получавшие никакой гормонотерапии. Опухоли боль-

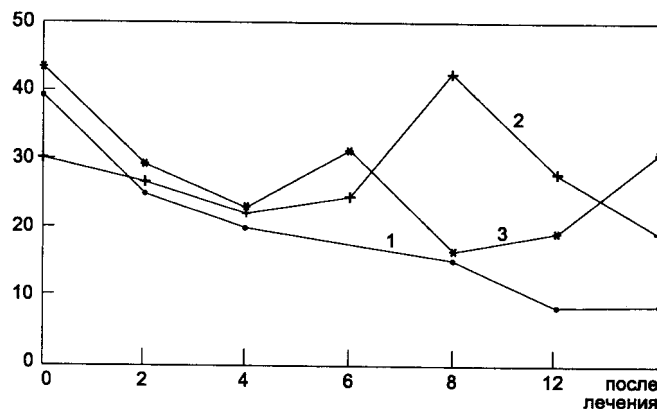


Рис. 1. Изменение уровня эстрадиола в крови больных раком молочной железы в процессе лечения антиэстрогенами.

По оси абсцисс — время наблюдения, мес.
По оси ординат — концентрация эстрадиола, пг/мл.
Условные обозначения. Здесь и на рис. 2—5: 1—тамоксифен в дозе 40 мг; 2 — торемифен в дозе 60 мг; 3 — торемифен в дозе 240 мг.

ных, которым назначалось лечение, содержали рецепторы эстрогенов. Лечение торемифеном проводили перорально в двух режимах: 60 мг/сут и 240 мг/сут. Для сравнения в исследование была включена третья группа больных, получавших по 40 мг/сут тамоксифена. Нами оценены 50 больных в период от начала лечения до прогрессирования процесса, после чего препарат отменяли и переходили на другие виды лечения. Среди закончивших лечение 18 больных получали по 60 мг торемифена в сутки, 19 больных — по 240 мг в сутки и 13 больных лечились тамоксифеном. Длительность наблюдения у разных больных составляла от 6 до 24 мес. Для оценки результатов длительного применения торемифена до начала лечения и каждые 2 мес в процессе лечения у больных наряду с другими исследованиями определяли уровень гормонов в крови. Концентрацию E_2 , ФСГ, ЛГ, ЛПГ и ГСПС определяли радиоиммунологическими методами посредством наборов фирмы «Orion diagnostica» (Финляндия). Статистическую обработку проводили по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На рис. 1 представлены данные о содержании E_2 в крови больных, леченных торемифеном (60 и 240 мг/сут) или тамоксифеном (40 мг/сут). Концентрация E_2 в крови постменопаузных женщин, больных распространенным раком молочной железы, до начала лечения определялась в пределах высшей границы нормы либо несколько превышала ее. Уже через 2 мес после начала лечения во всех трех группах отмечено небольшое снижение уровня E_2 . На фоне лечения торемифеном уровень E_2 продолжал снижаться, однако между 6-м и 8-м месяцами лечения отмечалась тенденция к небольшому увеличению. После отмены торемифена в связи с прогрессированием заболевания у части больных уровень E_2 в крови возрастал.

На рис. 2 показаны изменения уровня ГСПС в процессе лечения больных антиэстрогенами. Во всех трех группах больных в процессе лечения уровень ГСПС в крови возрастал и оставался высоким спустя 2 мес после прекращения лечения антиэстрогенами.

На рис. 3 представлены данные об изменении концентрации ФСГ в крови больных под действием антиэстрогенов. Во всех вариантах под влиянием антиэстрогенов уровень ФСГ по сравнению с исходным уровнем был достоверно снижен. После прекращения лечения торемифеном отмечена тенденция к его повышению. Снижение содержания ЛГ в ответ на прием антиэстрогенов (рис. 4) не было статистически достоверным.

На рис. 5 представлены кривые изменения концентрации ЛПГ в крови больных, получавших антиэстроге-