

снижены дозы калимина на 68%, преднизолона на 59%, а у двух больных гормональная терапия была отменена. После курса ДПА наблюдалось снижение уровня иммуноглобулинов: Ig A на 17,45%, Ig M на 18,2%, Ig G на 18,5%, нормализовались показатели высокомолекулярных и низкомолекулярных ЦИК. Показатели клеточного иммунитета и фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов существенно не изменились.

Все больные были выписаны с улучшением состояния, компенсацией миастенических нарушений на фоне гормональной терапии и антихолинэстеразных препаратах.

Однако эффективность ДПА при обострении заболевания у больных была кратковременной от 6 месяцев до 1 года (в среднем 9 месяцев), что потребовало поиска новых методов лечения данного заболевания.

У 8 детей с генерализованной формой миастении через 1 год после тимэктомии в связи с ухудшением состояния и у 2 больных с глазной формой заболевания был применен антилимфолина-Кз (АЛКз).

Доза препарата подбиралась индивидуально для каждого больного методом титрования с сывороткой крови больного и составляла в среднем 4 мг/кг. Количество вливаний зависело от изменений показателей морфологического состава крови и клинического течения заболевания и составляло на курс 2 - 4 с интервалом в 3 суток. Для оценки эффективности применения АЛКз при обострении заболевания после тимэктомии определялись изменения симптомов заболевания и мышечной силы до и через 7 суток после инфузии.

В результате исследования было выявлено уменьшение птоза в 1,3 раза, слабости смыкания век в 1,1 раза, слабости мышц шеи в 1,3 раза, слабости мышц нижних конечностей в 1,4 раза, слабости мышц верхних конечностей в 1,5 раза, нарушения фонации в 1,27 раза и дизартрии в 1,1 раз.

В связи с применением антилимфолина-Кз был исследован морфологический состав периферической крови до его применения, через 5 часов после внутривенного введения и через 1 сутки.

Проведенное исследование показало, что сразу после введения АЛКз происходит снижение общего количества лимфоцитов в 2,6 раза по сравнению с исходными данными. Через 1 сутки после применения АЛКз число лимфоцитов остается сниженным по сравнению с исходными данными в 1,64 раза.

В связи с тем, что антилимфолин-Кз является иммуномодулятором проведено исследование изменений клеточного и гуморального иммунитета до и через 1 сутки после его введения. Было выявлено снижение общего числа лимфоцитов, Т-РОК.-лимфоцитов, Т-РОК.-активных лимфоцитов и иммуноглобулинов G.

Проведенное исследование показало, что после применения антилимфолина-Кз при обострении заболевания после тимэктомии улучшение состояния наблюдалось у 43% больных им были снижены дозы АХЭ препаратов в 1,1 раза. У остальных 57% больных состояние после применения АЛКз стабилизировалось. Дозы антихолинэстеразных и гормональных препаратов после применения АЛКз у данной группы больных не изменялись. Эффективность от применения АЛКз у них мы расценивали как незначительное, так как симптомы заболевания и мышечная сила изменялись статистически не достоверно.

Таким образом, применение дискретного плазмафереза и антилимфолина-Кз при неэффективности тимэктомии открывает новые возможности в лечении данной патологии у детей.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ НА СИНДРОМ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ **А.В. Кильдюшевский, А.К. Голенков, Г.А. Дудина, В.Н. Карзанов**

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Поражение периферической нервной системы, обусловленное моноклональной гаммапатией часто встречается у больных множественной миеломой (ММ), макроглобулинемией Вальденстрема и В-клеточной лимфомой.

Одним из основных факторов в патогенезе полинейропатий при ММ является влияние моноклонального протеина, выступающего в качестве аутоантитела, обладающего специфичностью для углеводных антигенных миелиновых детерминант периферического нерва. Многочисленные данные свидетельствуют о патогенетической роли антител к миелин-ассоциированному гликопротеиду (МАГ) в развитии нейропатических проявлений. Отсутствие при этом острых воспалительных явлений объясняется наличием ингибиторов. Установлено, что аутоантитела анти-МАГ стимулируют прогрессирующую демиелинизирующую полинейропатию, изменяя аксон-швановские клеточные взаимодействия. Помимо МАГ, могут присутствовать и другие антигены типа гликолипидов или ганглиолипидов, представляющие другие антигеновые мишени. Отмеченная при этом коэкспрессия других аутоиммунных явлений интерпретируется в свете перекрестных реакций между аутоантителом и подобными тканевыми аутоантигенами. Существенный прогресс был сделан в характеристике деятельности аутоантител и корреляции антигенной специфики с типом нейропатии, в объяснении механизмов исполнительного элемента, ответственного за повреждение нерва.

До сих пор не ясно, каким образом зависит выраженность нейропатии от количества патологического иммуноглобулина и амплитуды моноклонального пика. Коррелирует ли уменьшение неврологических симптомов в процессе лечения со снижением титра парапротеина? В литературе есть данные, свидетельствующие о том, что снижение концентрации М-белка и уменьшение антител к МАГ в процессе иммуносупрессивного лечения коррелирует с клиническим эффектом, что подтверждает патогенетическую роль моноклонального

белка при нейропатии. Однако, есть также сведения о том, что, несмотря на клиническое улучшение, концентрация антител к миелину может увеличиваться, а у некоторых больных в результате лечения титр антител понижается без клинического улучшения. Таким образом, присутствие и количество анти-миелин-ассоциированных антител к гликопротеиду и выраженность нейропатии не может рассматриваться в рамках простых корреляционных взаимоотношений.

Важно также учитывать и другие факторы происхождения нейропатии: обусловлена ли она химиотерапией, нарушением толерантности иммунной системы, присутствием патологических иммуноглобулинов в нерве, амилоидными отложениями, инфильтрацией паренхимы нерва патологическими клетками, или комбинацией этих механизмов. Однако значение аутоиммунного компонента в патогенезе полинейропатии при ММ остается наиболее существенным.

В связи с этим, для купирования нейропатических проявлений, вполне обосновано проведение иммунотропного лечения. Однако существующие методы иммунотерапии сопряжены со значительными побочными действиями, связанными с выраженной иммунодепрессией и недостаточной эффективностью. В связи с этим, актуальной проблемой является разработка доступных, эффективных и безопасных методов иммунотерапии для коррекции полинейропатических проявлений, обусловленных аутоиммунным компонентом и токсичностью лекарственных препаратов.

Нами было обследовано 65 больных множественной миеломой со II (12 чел.) и III (53 чел.) стадией заболевания с проявлениями полинейропатии. Среди наблюдаемых было 24 мужчины и 41 женщина в возрасте от 40 до 72 лет.

Диагноз полинейропатического синдрома основывался на характерных данных анамнеза, жалоб больного, подтверждался осмотром невропатолога, методами стимуляционной электромиографии.

Нейропатический синдром у большинства больных характеризовался периферическим типом с преимущественно сенсорными, дистальными симметричными проявлениями. Больные отмечали слабость в ногах. Жаловались на онемение, покалывание, жжение, зябкость в пальцах стоп и кистях. Эти проявления переходили на подошвенную и тыльную поверхность, нижнюю треть голени и предплечье. При этом отмечалось симметричное снижение болевой, температурной, тактильной, вибрационной и глубокой чувствительности по типу «носков» и «перчаток». Вибрационная чувствительность определялась с помощью аппарата «Bio-Thesimeter» и была достоверно снижена у 86% больных. По данным электромиографического исследования выявлено значительное снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам срединного и большеберцового нерва в среднем до 40м/с у 66 % больных. Повреждение нерва, носило преимущественно демиелинизирующий характер с нарушением сенсорно-двигательной активности.

Следует отметить, что все больные характеризовались резистентностью к проводимым курсам полихимиотерапии. У 8 из них проявления полинейропатии были обусловлены токсичностью химиопрепаратов. Известно, что винка-алкалоиды усиливают периферическую нейропатию и повреждают мышечную ткань. Молекулярное обоснование этой нейротоксичности полностью не объяснено, но возможная роль нейрофибрилярного поражения ранее сообщалась. В результате того, что винкристин часто вызывает нейротоксичность у больных ММ, врачи вынуждены сокращать его дозу. Это обуславливает более короткую ремиссию и выживаемость.

Из наблюдаемых нами 65 больных, тридцати двум было проведено УФО лимфоцитов крови с последующим проведением программной полихимиотерапии. 33 человека составили контрольную группу, которой проводилась обычная плановая программная полихимиотерапия (ПХТ) - М-2, CSVР. Больные отбирались с отсутствием эффекта на 3-4 курса ПХТ.

Методика проведения процедуры заключалась в следующем: эксфузировали 500,0 крови в полимерный контейнер, который затем центрифугировали в течение 5 мин при 2600 об/мин. Затем, надосадочную плазму, обогащенную лейкоцитарными клетками переводили в спаренный контейнер и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. Эритроциты ресуспендировали в физиологическом растворе и переливали больному. Полученную плазму после вторичного центрифугирования переводили во второй спаренный контейнер и реинфузировали. Выделенные лимфоциты взвешивали в 200,0 физиологического раствора, тщательно перемешивали и подвергали УФ облучению в течение 20 мин с последующей реинфузией. Спектральный диапазон излучения - 280 - 330 нм, мощность УФ-излучателя - 16 Вт, плотность мощности излучения 15 мВт/см². Оптимальная доза облучения составляет 100 Дж/см². Процедуру проводили через 1-2 дня, на курс 2-4 сеанса.

После проведения УФО у всех больных отмечен положительный клинический ответ, который выражался в восстановлении нарушенных функций. Значительно улучшалось общее состояние, уменьшалась выраженность парестезии, нарушения походки, восстанавливалась тактильная и глубокая чувствительность в онемевших конечностях. Длительность ремиссии составляла от 3 до 12 месяцев. Клинический эффект был достигнут и у 8 больных ММ, полинейропатия которых была обусловлена токсическим действием винкристина. Все это позволило провести этим больным полноценную базисную химиотерапию, которая способствовала пролонгированию достигнутого эффекта.

Клинические данные подтверждались положительными изменениями неврологического статуса: восстановлением поверхностной и глубокой чувствительности. Так вибрационная чувствительность возрастала в среднем на 45% у 27 больных. Отсутствие эффекта у 5 больных, вероятнее всего, объясняется более выражен-

ными дегенеративными изменениями нервного волокна, сопровождающиеся повреждением аксона. Данные стимуляционной ЭМГ коррелировали с уменьшением неврологического дефицита. По результатам электромиографического исследования скорость проведения импульса по двигательным волокнам увеличилась до 56 м/с.

В контрольной группе отмечалось некоторое уменьшение полинейропатических жалоб во время проведения курса ПХТ, но имелась определенная тенденция к увеличению полинейропатических проявлений к окончанию межкурсового периода. В неврологическом статусе закономерно отмечено снижение всех видов поверхностной и глубокой чувствительности с их ухудшением не смотря на проводимое лечение.

Механизм положительного влияния УФ света на полинейропатический синдром заключается по-видимому в том, что секреция моноклональных иммуноглобулинов В-клетками не является автономной, а зависит от Т-клеточной регуляции. В результате воздействия УФ света на лимфоциты крови, происходят качественные изменения, характеризующиеся усилением лиганд-связывающей способности Т-лимфоцитов, приводящее, как уже указывалось, к индукции апоптотической активности и снижению клональной экспансии опухолевых клеток. В результате этого уменьшается инфильтрация ими и патологическим иммуноглобулином параневрального пространства, приводящее к восстановлению миелиновой оболочки и регрессу неврологической симптоматики.

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА У РЕФРАКТЕРНЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

**А.К.Голенков, А.В. Кильдюшевский, Г.А. Дудина, Е.Р. Полосухина,
Е.В. Трифонова,
Л.Л. Высоцкая, И.В. Буравцова**

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Цель: изучение воздействия ультрафиолетового света (УФО) на изменения антигенной структуры клеточной мембраны лимфоцитов у рефрактерных больных множественной миеломой (ММ).

Методы: УФО лимфоцитов проводили на аппарате «Приз»-2 (290-320нм.). Доза облучения составляла 100Дж/см². Экспрессию поверхностных антигенов дифференцировки лимфоцитов изучали методом иммунофлюоресценции на аппарате «FasScan».

Результаты: под наблюдением находилось 27 больных III стадией ММ, резистентные к программной химиотерапии. При иммунофенотипическом обследовании была выявлена повышенная экспрессия онкобелка Bcl-2 (50%±13%), коррелировавшая с низким уровнем CD₉₅⁺ (Fas/Apo-1) (6,3%±3,2%) и CD₄⁺ (21,3%±4,2%). Отмечалась повышенная экспрессия лимфоплазмочитарного антигена CD₃₈ (72,8±8,8%) и увеличение CD₁₉⁺ (26,5±5,2%). Под действием экстракорпорального УФО отмечено увеличение экспрессии CD₉₅⁺, уменьшение экспрессии CD₃₈ и CD₁₉ с одновременным увеличением CD₄⁺. Это свидетельствует об активации экспрессии Fas\Fas-лиганда на Т-лимфоцитах, приводящее к стимуляции процессов апоптоза. Снижение экспрессии Bcl-2 не носило статистически значимый характер.

Выводы: таким образом, было установлено, что рефрактерные больные ММ III стадией заболевания характеризуются снижением активности апоптотических процессов за счет высокой экспрессии онкобелка Bcl-2 и уменьшением количества CD₉₅⁺ клеток, ассоциированных с апоптозом. Под действием УФО лимфоцитов крови происходит индукция апоптотической активности путем Fas\Fas-лигандного взаимодействия и структурно-функциональные изменения со стороны мембранных антигенных маркеров лимфоцитов, носящие регулирующий (нормализующий) характер.

МОТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ, СВЯЗАННЫЙ С ДВИЖЕНИЕМ, У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРХНЕГО МОТОНЕЙРОНА НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Е.В.Екушева

Кафедра нервных болезней ФППО Московской Медицинской Академии им. И.М.Сеченова.

Исследование моторных потенциалов является одним из развивающихся и недостаточно изученных нейрофизиологических методов исследования, которое дает возможность изучения центральных механизмов организации двигательных актов и их нарушения при различных заболеваниях центральной нервной системы[1]. Первооткрывателем в этой области был Гринкер, обнаруживший в 1939 году в суммарной записи ЭЭГ с моторной коры «большой» потенциал, связанный с мышечным сокращением. В 1965 году Дик и Корнхубер выделили в поверхностной ЭЭГ сенсомоторной коры целый комплекс негативно-позитивных колебаний, возникающих при произвольных движениях.