

Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью

Л.С. Бирюкова, Л.М. Тангиева, В.С. Тимохов,
Е.В. Фетисова, А.В. Пивник, С.А. Марьина
Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Complex therapy of chronic renal failure in patients with multiple myeloma

L.S. Birukova, L.M. Tangieva, V.S. Timohov,
E.V. Fetisova, A.V. Pivnik, S.A. Marina

Ключевые слова: миеломная болезнь, хроническая почечная недостаточность, уремия, гемодиализ, полихимиотерапия.

Обобщен опыт лечения 40 больных миеломной болезнью (МБ), течение которой осложнилось хронической почечной недостаточностью (ХПН) и уремией. Средний возраст составил $57,6 \pm 7,7$ лет. Причиной поражения почек у 31 больного была миеломная нефропатия, 9 больных до выявления МБ страдали хроническими диффузными заболеваниями почек. Лечение больных с такой сочетанной патологией, как МБ и уремия, было комплексным, проводилось при тесном взаимодействии нефрологов и гематологов. Средняя продолжительность жизни составила $22,1 \pm 12,1$ месяца. Анализ наблюдений показал, что при МБ и уремии применение ГД позволяет продлить жизнь этой ранее абсолютно бесперспективной категории больных. Почти всем больным проводились многократные курсы полихимиотерапии (ПХТ), достигалась клиничко-гематологическая ремиссия, и они были социально адаптированы, несмотря на тяжелую общую инвалидизацию.

14-years experience of treatment of patients with multiple myeloma (MM) complicated by renal failure is presented. Mean age of 40 patients was $57,6 \pm 7,7$. The predominant renal disease was myeloma nephropathy. Before diagnosing, MM 9 patients had chronic diffuse kidney lesion. Patients with double pathology (MM and uremia) were treated by both nephrologists and hematologists. The average life expectancy was $24,1 \pm 12,1$ months. Observed data showed the possibility of prolongation of patient's survival when hemodialysis is applied. Some patients were given multiple polychemotherapy courses. Clinico-hematological remission was achieved and patients were socially adapted.

Почки являются органом-мишенью в патогенезе миеломной болезни. Почечная недостаточность, которая встречается у более 50% больных МБ, отягощает течение основного заболевания, обычно ассоциируется с плохим прогнозом и ограничивает возможность проведения полихимиотерапии [12, 13, 15–17].

Развитию почечной недостаточности у больных с МБ может предшествовать как острый канальцевый некроз, так и нефросклероз. Необратимое поражение почек обусловлено длительным токсическим действием парапротеинов, низкомолекулярных белков (антигенов CD4 лимфоцитов, белка Тамма–Хорсфала, β_2 -микроглобулина, лизоцима и др.), амилоидозом, приемом лекарственных препаратов, предшествующим заболеванием почек и возрастной утратой массы действующих нефронов [1, 2, 5, 7].

Ранее развитие уремии у больных МБ считалось фатальным осложнением. Однако со временем взгляд на эту ситуацию был пересмотрен. R.E. Randall и др. (1976) применяли лечение ГД у 2 пациентов, страдающих «болезнью легких цепей к», депозиты которых были обнаружены не только в почках, но и в сердце, печени, селезенке. Авторы предполагали, что у таких больных перитонеальный диализ предпочтительнее, поскольку легкие цепи не удаляются ГД, а способны проникать через брюшину. W.J. Jhonson и др. (1980) сообщали об 11 пациентах, лечившихся гемодиализом, выживаемость у которых составила от 2 до 64 месяцев. F.G. Casio и др. (1981) проводили ГД у 34 пациентов с МБ. Одногодичная выживаемость среди этих больных составила 53%. J. Lazarus и др. (1983) наблюдали 8 пациентов, нуждающихся в диализе, у всех была выраженная

Адрес для переписки: Москва, Новозыковский проезд, д. 4а, Гематологический научный центр РАМН
Телефон: 213-24-68. Бирюкова Л.С.

анемия и инфекционные осложнения. Продолжительность жизни у трех из этих больных была около 7 лет. D. Vulik и др. (1996) исследовали 16 пациентов, которым потребовалась заместительная терапия ГД, средняя выживаемость составила $6,2 \pm 9,2$ месяца, трое из этих больных прожили 23–24 месяца; A.V. Irish и др. (1997) сообщают о 8-месячной выживаемости больных, трое из которых прожили более 12 месяцев. A. Sharland и др. (1997) наблюдали 100 пациентов с МБ, которым проводилась ПХТ и заместительная почечная терапия. 55% больных скончалось, достигнув терминальной стадии ХПН. Пациентам с «болезнью легких цепей к» проводили регулярный ГД в течение 39 месяцев. Пятерым больным выполнили трансплантацию почки. Спустя 5 месяцев, когда возник рецидив МБ, им была осуществлена трансплантация костного мозга. Септические осложнения привели к летальному исходу всех больных [11, 14, 18, 22–24].

Большинство авторов анализирует причины возникновения почечной недостаточности и обсуждает результаты лечения. В нашей работе мы обобщили опыт комплексного лечения такого грозного осложнения, как ХПН, требующей наблюдения врачей двух специальностей – гематологов и нефрологов.

Материалы и методы

В период с 1988 по 2002 гг. в ГНЦ РАМН находились на лечении 40 больных МБ, течение которой осложнилось ХПН. Диагноз МБ был установлен на основании данных гистологического и морфологического исследования костного мозга, иммунохимического исследования крови и у больных с сохранным диурезом – мочи, рентгенологического и скинтиграфического исследования костей скелета. У 4 больных была выполнена пункционная биопсия почки. Диагноз миеломной нефропатии и нефросклероза был подтвержден и гистологически. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) осуществлялась проведением интермиттирующего гемодиализа (аппараты «искусственная почка» фирмы «Fresenius» – А 2008 С, 2008 В, 4008 S, «Hospal» – Monitor-22, «Gambro» – АК10, АК90; СГД-6) с использованием биосовместимых мембран (полисульфон, полиакрилонитрил), в качестве буфера диализирующего раствора применяли ацетат, бикарбонат. Диализный индекс составлял не менее 1,4 за процедуру.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились: 21 мужчина и 19 женщин, страдающих МБ, средний возраст которых составил $57,6 \pm 7,5$ года (от 33 до 78 лет).

Причиной ХПН у 31 больного была миеломная нефропатия. Хронические диффузные заболевания почек предшествовали МБ у 9 больных (диабетическая нефропатия – 3, хронический пиелонефрит – 5). Именно почечная недостаточность у 22 больных послужила поводом к обследованию, которое выявило МБ. 12 больным было начато лечение ГД по поводу терминальной стадии хронического диффузного заболевания почек, и лишь со временем (от 2 месяцев до 5 лет) был установлен

диагноз МБ, у 6 – наступлению терминальной стадии ХПН предшествовал диагноз МБ (от 6 до 24 месяцев).

Средняя продолжительность жизни составила $22,1 \pm 12,1$ месяца. 7 больных прожили более 30 месяцев, из них одна – 94 месяца и продолжает лечение по настоящее время.

Тяжесть состояния усугублялась сердечной недостаточностью у 16 больных, кахексией – у 29, отеком головного мозга – у 6, дыхательной недостаточностью – у 10, коагулопатией – у 10, циркуляторными нарушениями на фоне гипервискоземии – у 3, патологией желудочно-кишечного тракта (кровотечения, дисбактериоз, диарея) – у 4, оссалгией – у 12, компрессионным переломом позвоночника – у 3. Пятеро больных были дегидратированы, у них отмечалась гиповолемия, что требовало введения солевых растворов, свежезамороженной плазмы, раствора альбумина, у 12 больных была гипергидратация, превышающая 10% общего объема воды в организме. Гиперкалиемия свыше 7,5 ммоль/л была у 6 больных, она сопровождалась брадикардией и другими нарушениями ритма, что требовало экстренного проведения ГД. Исходный уровень мочевины составил от 18 до 80 ммоль/л, креатинин от 400 до 1800 мкмоль/л.

Данные о больных, включающие характеристику моноклональной секреции, сроки выявления уремии в зависимости от установления диагноза МБ, продолжительность жизни и причины смерти, указаны в табл. 1.

Комплексное лечение осуществлялось при тесном взаимодействии нефролога и гематолога. Особое внимание уделяли формированию сосудистого доступа, проведению заместительной почечной терапии в сочетании с полихимиотерапией, антикоагуляции, белковой и энергетической поддержке, репарации костных дефектов.

Сосудистый доступ (СД). В качестве СД в связи с экстренностью начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) у 80% больных первоначально использовали перфузионный катетер (ПК), у 10% – артериовенозный шунт (АВШ), у 10% – артериовенозную фистулу (АВФ). При дальнейшем лечении почти всем больным была сформирована АВФ. Применяемые СД, продолжительность их функционирования и осложнения представлены в табл. 2.

Перфузионные катетеры. Перед пункцией центральной вены исследовали показатели коагулограммы и количество тромбоцитов в периферической крови. При коагулопатии, связанной с тромбоцитопенией или дефицитом плазменных факторов, вводили тромбоконцентрат в дозе не менее $55–75 \times 10^9/10$ кг массы тела, свежезамороженную плазму не менее 10 мл/кг массы тела.

Приводим клинический пример осложнения, возникшего при катетеризации центральной вены у больной с МБ и тромбоцитопенией.

Больная П., 65 лет, МБ Ig Aλ Bλ, множественные остеодеструкции, миеломная нефропатия, переведена в ГНЦ РАМН в связи с уреимией, гиперкалиемией (калий плазмы 9,4 ммоль/л), гипергидратацией, отеком легких. Показатели анализа крови: тромбоциты – $23 \times 10^9/л$, гемоглобин – 54 г/л. Данные коагулологического исследования: активированное частичное тромбопластиновое

Таблица 1

Общие сведения о больных миеломной болезнью и терминальной стадией хронической почечной недостаточности

№ п/п	Ф., возраст, пол	Характеристика моноклональной секретиции	Срок диагностики уремии и миеломной болезни	Продолжительность диализного лечения, причина смерти
1.	П., 67, ж	В ₁ λ	5 лет до МБ*	94 мес., продолжает лечение
2.	А., 49, м	В ₁ κ	2 года до МБ	33 мес., кардиомиопатия
3.	С., 77, ж	Гκ В ₁ κ	одновременно	9 мес., кахексия
4.	С., 42, м	Гκ	3 мес. до МБ	25 мес., сепсис
5.	П., 67, ж	В ₁ κ	через 6 мес. после МБ	42 мес., продолжает лечение
6.	В., 49, м	Гχ	24 мес. до МБ	35 мес., сепсис
7.	Н., 43, м	Гλ В ₁ λ	через 6 мес. после МБ	22 мес., продолжает лечение
8.	Р., 62, ж	Гκ	через 8 мес. после МБ	21 мес., гиперкалиемика
9.	Р., 52, м	В ₁ λ	одновременно	4 мес., сепсис
10.	П., 62, ж	В ₁ κ	4 мес. до МБ	51 мес., ишемический инсульт
11.	Э., 63, ж	В ₁ λ	одновременно	7 мес., продолжает лечение
12.	М., 55, м	В ₁ κ	одновременно	16 мес., продолжает лечение
13.	К., 33, ж	В ₁ κ	через 7 мес. после МБ	29 дней, сепсис
14.	П., 59, ж	В ₁ κ	одновременно	3 мес., сепсис, кахексия
15.	П., 65, ж	Аχ В ₁ λ	одновременно	10 дней, сепсис
16.	Э., 48, м	В ₁ κ	одновременно	9 мес., продолжает лечение
17.	К., 65, ж	Гλ	через 24 мес. после МБ	14 дней, сепсис
18.	Э., 60, ж	В ₁ λ	одновременно	13 мес., энцефалопатия
19.	С., 58, ж	В ₁ κ	одновременно	3 мес., сепсис
20.	А., 56, м	Гκ	24 мес. до МБ	4 мес., сепсис
21.	К., 60, м	В ₁ κ	одновременно	20 мес., сепсис
22.	С., 55, ж	Гκ	одновременно	23 дня, геморрагический инсульт
23.	Э., 40, м	В ₁ λ	одновременно	30 мес., продолжает лечение
24.	Ш., 61, ж	В ₁ λ	36 мес. до МБ	38 мес., сепсис
25.	Ф., 68, м	Гκ	одновременно	40 мес., продолжает лечение
26.	Ж., 60, ж	В ₁ λ	одновременно	17 мес., кахексия, сепсис
27.	В., 78, м	В ₁ λ	одновременно	3 мес., кахексия, сепсис
28.	Ж., 62, м	А κВ ₁ κ	одновременно	36 мес., инфаркт миокарда
29.	В., 67, м	Гκ	одновременно	16 мес., кахексия
30.	В., 50, м	В ₁ κ	одновременно	16 мес., продолжает лечение
31.	А., 51, м	В ₁ λ	5 мес. до МБ	24 мес., сепсис
32.	С., 54, ж	В ₁ λ	одновременно	28 мес., сепсис
33.	А., 72, м	В ₁ κ	18 мес. до МБ	11 мес., кардиомиопатия
34.	М., 46, ж	В ₁ κ	через 21 мес. после МБ	7 мес., сепсис
35.	С., 66, м	В ₁ λ	2 мес. до МБ	1 мес., менингит, сепсис
36.	О., 57, м	В ₁ λ	одновременно	26 мес., энцефалопатия
37.	А., 65, ж	А κВ ₁ κ	1 год до МБ	5 дней, сепсис
38.	Н., 63, м	В ₁ κ	одновременно	18 мес., кахексия, сепсис
39.	К., 59, ж	В ₁ λ	4 года после МБ	2 мес., язвенно-эрозивный колит
40.	А., 41, м	В ₁ λ	одновременно	23 дня, катетерный сепсис

* – МБ – миеломная болезнь.

время (АЧТВ) – 10 с (контроль 34 с); фибриноген – 2,3 г/л (норма 2–4 г/л); протромбин 70 г/л (норма 85–120 г/л). В связи с экстренностью ситуации для обеспечения сосудистого доступа без предварительной трансфузионной терапии был имплантирован ПК в бедренную вену. Пункция осложнилась гематомой размерами 30 × 8 см, объемом 300 мл. Катетер был удален, наложена компрессионная повязка, локальное охлаждение. Выполнена трансфузия свежезамороженной плазмы и тромбоконцентрата. Нарастания гематомы не отмечалось. Была консультирована сосудистым хирургом: принято решение о консервативном ведении больной. Пунктирована и катетеризирована подключичная вена, проведен ГД. Антико-

агуляция осуществлялась предварительной импрегнацией диализной мембраны 2500 ЕД гепарина и введением 2500 ЕД гепарина в экстракорпоральный контур. На 4-е сутки отмечена лихорадка, обусловленная инфицированием гематомы, сепсисом, на 5-е сутки больная скончалась.

Данный пример показывает, что отсутствие трансфузионной подготовки привело к нежелательному осложнению и летальному исходу.

При подозрении на инфицирование области катетера (боль, гиперемия кожных покровов в месте входного отверстия), образование тромба в просвете катетера или появление лихорадки в отсутствие других источников воспаления катетер немедленно удаляли.

Таблица 2
Сосудистые доступы, продолжительность их функционирования и осложнения

№ п/п	Вид сосудистого доступа	Количество	Продолжительность функционирования	Осложнения
1.	Перфузионный катетер	32	12,2 ± 4,2 дня	Тромбирование катетера – 2; гематома мягких тканей – 2; инфицирование места пункции – 3; сепсис – 1
2.	Артериовенозный шунт	4	27,3 ± 5,2 дня	Кровотечение – 1
3.	Артериовенозная фистула	35	32,3 ± 8,4 месяца	Не было

начинали с уровня креатинина в плазме 500–600 мкмоль/л. Уровень креатинина не всегда мог служить отправной точкой, поскольку у ряда больных была кахексия с дефицитом массы тела до 40% от исходной.

У больных с гиперкальциемией при проведении ГД использовали диализирующий раствор с уровнем кальция 0–1,0 ммоль/л. В двух случаях гиперкальциемия с мозговой симптоматикой была показанием к началу терапии ГД.

Это расходится с мнением других авторов, которые рекомендуют предварительное введение в просвет катетера антибиотиков, фибринолитических препаратов и антикоагулянтов, проведение многоэтапных бактериологических анализов с целью исключения или подтверждения катетерного пути инфекции [9, 10, 13, 16, 19, 20]. Учитывая выраженный иммунодефицит у этих больных: гуморальный, свойственный МБ и клеточный, характерный для уремии, такой подход считали недопустимым. Средняя продолжительность функционирования ПК составила 12,2 ± 8,2 дня. В дальнейшем либо катетеризировали другую магистральную вену, либо формировали АВФ. Тщательное соблюдение правил асептики и своевременное удаление катетера позволили предотвратить развитие катетерного сепсиса, который возник только у одного больного.

Артериовенозный шунт (АВШ). У 4 больных лечение начинали с имплантации АВШ на предплечье. У одной больной было отмечено кровотечение из области шунта, связанное с тромбоцитопенией. Серьезных осложнений при его эксплуатации отмечено не было. В дальнейшем у двух больных, используя артериализированную вену, сформировали артериовенозную фистулу.

Артериовенозная фистула (АВФ). АВФ являлась оптимальным доступом. У больных с контурированием периферических вен пункцию АВФ осуществляли в раннем послеоперационном периоде. При формировании АВФ проводили тщательный хирургический гемостаз электрокоагулятором, исключали травмирование тканевой инструменталми, окружающими сосуды. Кожные швы снимали на 18–20-е сутки.

Считали необходимым создание АВФ до начала проведения полихимиотерапии (ПХТ), так как применение цитостатиков и глюкокортикоидов замедляло репаративные процессы, осложнялось кровотечением и инфицированием. Ни в одном случае мы не отмечали кровотечения из области анастомоза или места пункции артериализированной вены, у всех больных послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Срок функционирования АВФ соответствовал продолжительности жизни больных.

Заместительная почечная терапия (ЗПТ). Оптимальным методом лечения больных МБ и неосложненной уремией считали интермиттирующий ГД. Учитывая особенности основного заболевания, сопутствующую патологию, пожилой возраст, метаболические нарушения (гиперкалиемия, декомпенсированный ацидоз, гипергидратация) у 10 больных лечение

Шести больным с содержанием белка в плазме более 90 г/л и гипервискоземией проводили лечебный плазмаферез (ПФ). Объем удаляемой плазмы за одну процедуру составлял 1200 ± 150 мл (от 900 до 2000 мл). Кратность процедур ПФ была 4–5 раз. Замещение удаляемой плазмы осуществлялось раствором альбумина, свежемороженой плазмой, физиологическим раствором. Повышенная вязкость плазмы затрудняла перфузию крови, приводила к стазу в экстракорпоральном контуре, несмотря на отсутствие тромбов. После ПФ проводили ГД. Именно такая последовательность позволяла нормализовать распределение жидкости между водными секторами и избежать отека головного мозга у больных, не способных самостоятельно регулировать водный баланс.

Нами не отмечена зависимость между продолжительностью жизни больных и переносимостью ими ГД от применения буфера в диализирующем растворе (бикарбонат, ацетат).

Весь объем инфузионной и трансфузионной терапии (тромбоконцентрат, эритроцитная масса, свежемороженая плазма, раствор альбумина, частичное парентеральное питание) осуществлялся во время ГД, чтобы избежать водных перегрузок и проведения экстренного диализа из-за отека легких.

Антикоагуляция. Критерием адекватности антикоагуляции считали отсутствие кровотечения и/или тромбирования экстракорпорального контура в процессе ГД и его замены. Для контроля антикоагуляции определяли время свертывания крови по Ли-Уайту, АЧТВ, уровень фибриногена, протромбина, антипротромбина III в плазме и количество тромбоцитов в периферической крови. Больным без нарушения показателей гемостаза антикоагуляцию проводили в стандартном режиме, применяя гепарин в дозе 4–5 ЕД/кг массы тела/час. Больным с коагулопатией применялась антикоагуляция с предварительной импрегнацией диализной мембраны 2500 ЕД гепарина в течение 20–30 минут и болюсное введение 2500 ЕД гепарина в экстракорпоральный контур. В процессе ГД при необходимости осуществляли трансфузионную терапию, направленную на коррекцию показателей гемостаза. Принципиально не использовали низкомолекулярные гепарины, поскольку не имели возможность контролировать уровень Ха-фактора свертывания крови в плазме. Ни в одном случае проведение ГД не провоцировало клинически значимый геморрагический синдром.

Проведение полихимиотерапии (ПХТ). До на-

чала курса ПХТ было важно сформировать надежный адекватный сосудистый доступ, достичь «сухого» веса, компенсировать азотемию и метаболический ацидоз, выявить и санировать очаги инфекции, в том числе мочевые пути, ротовую полость, вирусную контаминацию, подобрать гипотензивную и кардиотропную терапию.

При проведении курса ПХТ считали необходимым ежедневный ГД, учитывая несбалансированные жидкостные перегрузки и цитолиз, сопровождающийся гиперкалиемией, гиперурикемией, гиперфосфатемией.

Применяя цитостатические препараты, учитывали их фармакокинетику, с поправкой на почечный и диализный клиренс вводили после ГД или редуцировали дозы. Не меняли дозировку пероральных препаратов. После ГД вводили в обычных дозах алкилирующие вещества. Разнообразие используемых препаратов и их дозы, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что нет единого подхода к тактике ПХТ у больных МБ, получающих заместительное лечение ГД.

Миелотоксический агранулоцитоз развился у 15

больных в сроке от 4 до 7 дней. Период агранулоцитоза составил 5–38 дней. Инфекционные осложнения (пневмония, пиелонефрит, сепсис) были отмечены у 21 больного и привели к летальному исходу в 12 случаях, у 3 больных возникли геморрагические осложнения (желудочно-кишечное кровотечение, инсульт).

Профилактика и лечение осложнений МБ и уремии. Артериальная гипертензия регулировалась преимущественно ультрафильтрацией. Препаратами выбора считали нитраты и блокаторы кальциевых каналов.

Учитывая кардиотоксичность препаратов, входящих в схемы ПХТ, применяли рибоксин, витамин Е, пролонгированные нитраты.

Для коррекции анемии и с анаболической целью у всех больных применяли эритропоэтин в дозе 6000 МЕ в неделю. Во время ПХТ дозу увеличивали до 12 000 МЕ в неделю. При дефиците железа в сыворотке крови терапию дополняли препаратами железа. Целевого уровня гемоглобина (130 г/л) ни у одного из наших больных

Таблица 3

Особенности полихимиотерапии у больных миеломной болезнью и хронической почечной недостаточностью

№ п/п 1	Ф., возраст, пол 2	Применяемые препараты и их дозы 3	Срок наступления АГ* 4	Продолжительность АГ 5	Осложнения 6
1.	П., 67, ж	Циклофосфан – 400 мг Винкристин – 2 мг Преднизолон – 60 мг Белостин – 80 мг	4-й день	25 дней	Пневмония, некротическая энтеропатия, дисбактериоз
2.	А., 49, м	Винкристин – 0,7 мг Доксорубицин – 15 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Мышечная дистрофия, кардиомиопатия, мерцательная аритмия
3.	С., 77, ж	Винкристин – 0,7 мг Доксорубицин – 15 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Кахексия, деменция
4.	С., 42, м	Циклофосфан – 300 мг Алзеран – 40 мг в/в Преднизолон – 40 мг	4 дня	20 дней	Пневмония, сепсис
5.	П., 67, ж	Винкристин – 40 мг Алзеран – 10 мг таб. Преднизолон – 280 мг	7 дней	23 дня	Пиелонефрит
6.	В., 49, м	Циклофосфан – 400 мг Алзеран – 5 мг таб. Преднизолон – 60 мг Белостин – 80 мг	7 дней	22 дня	Пневмония, сепсис
7.	Н., 43, м	Винкристин – 0,5 мг Доксорубицин – 20 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Без осложнений
8.	Р., 62, ж	Циклофосфан – 1200 мг Винкристин – 2 мг Преднизолон – 100 мг Доксорубицин – 80 мг	7 дней	20 дней	Пневмония
9.	Р., 52, м	Циклофосфан – 800 мг Алзеран – 7,5 мг таб. Метилпред – 32 мг Белостин – 80 мг	7 дней	21 день	Пневмония, сепсис
10.	П., 62, ж	Циклофосфан в общей дозе – 1800 мг Винкристин – 0,4 мг	не было	–	Инфаркт миокарда
11.	З., 63, ж	Доксорубицин – 14,4 мг Дексаметазон – 40 мг	5 дней	28 дней	Пиелонефрит, язвенно-некротический стоматит, дисбактериоз

* – АГ – агранулоцитоз.

1	2	3	4	5	6
12.	М., 55, ж	Алзеран – 50 мг в/в Преднизолон – 5 мг	не было	–	Без осложнений
13.	К., 33, ж	Циклофосфан – 400 мг Винкристин – 1,5 мг Преднизолон – 30 мг Сарколизин – 10 мг	4-й день	1 день	Пневмония, сепсис
14.	П., 59, ж	Циклофосфан – 400 мг Адриабластин – 7,5 мг Метипред – 30 мг Белостин – 40 мг	5-й день	13-й день	Сепсис
15.	П., 65, ж	Циклофосфан – 1600 мг Винкристин – 1,5 мг Преднизолон – 100 мг Доксорубин – 80 мг	4-й день	10 дней	Сепсис
16.	Э., 48, ж	Винкристин – 1 мг Циклофосфан – 200 мг Белостин – 40 мг	не было	–	Без осложнений
17.	Э., 60, ж	Циклофосфан – 200 мг Винкристин – 1 мг Преднизолон – 80 мг	не было	–	Без осложнений
18.	С., 58, ж	Винкристин – 1 мг Доксорубин – 60 мг Циклофосфан – 200 мг	не было	–	Сепсис
19.	А., 56, ж	Циклофосфан – 600 мг Алзеран – 5 мг таб. Преднизолон – 60 мг	не было	–	Сепсис
20.	К., 60, ж	Винкристин – 0,5 мг Доксорубин – 15 мг Дексаметазон – 40 мг Циклофосфан – 600 мг	6 дней	21 день	Язвенно-некротический колит, желудочно-кишечное кровотечение
21.	С., 55, ж	Алзеран – 5 мг таб. Винкристин – 1 мг Преднизолон – 120 мг Белостин – 40 мг Адриабластин – 20 мг	5 дней	30 дней	Геморрагический инсульт
22.	Э., 40, ж	Циклофосфан – 400 мг Алзеран – 5 мг таб. Винкристин – 1 мг Преднизолон – 40 мг Белостин – 40 мг	не было	–	Без осложнений
23.	Ш., 61, ж	Циклофосфан – 200 мг Алзеран – 3 мг таб. Винкристин – 1 мг Преднизолон – 30 мг Белостин – 40 мг	не было	–	Сепсис
24.	Ф., 68, ж	Циклофосфан – 400 мг Алзеран – 40 мг таб. Преднизолон – 60 мг	7 дней	11 дней	Пневмония
25.	Ж., 60, ж	Винкристин – 2 мг Доксорубин – 15 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Кажесия, сепсис
26.	В., 78, ж	Винкристин – 1 мг Доксорубин – 15 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Кажесия, сепсис
27.	Ж., 62, ж	Винкристин – 4 мг Алзеран – 40 мг в/в Преднизолон – 280 мг Циклофосфан – 400 мг	не было	–	Инфаркт миокарда
28.	В., 67, ж	Алзеран – 40 мг в/в Преднизолон – 200 мг	5 дней	–	Сепсис
29.	В., 50, ж	Винкристин – 0,7 мг Доксорубин – 30 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Без осложнений
30.	А., 51, ж	Циклофосфан – 400 мг Алзеран – 40 мг в/в Преднизолон – 200 мг	не было	–	Сепсис

1	2	3	4	5	6
31.	С., 54, ж	Алгеран – 40 мг в/в Преднизолон – 200 мг	не было	–	Сепсис
32.	А., 72, м	Циклофосфан – 400 мг Алгеран – 40 мг в/в Преднизолон – 200 мг	5 дней	14 дней	Пневмония, язвенно-некротический стоматит
33.	М., 46, ж	Циклофосфан – 200 мг Алгеран – 30 мг в/в Винкристин – 1 мг Преднизолон – 30 мг Белостин – 40 мг	не было	–	Сепсис
34.	С., 66, м	Винкристин – 0,7 мг Доxorубидин – 30 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Сепсис
35.	О., 57, м	Циклофосфан – 600 мг Алгеран – 40 мг в/в Преднизолон – 200 мг	не было	–	Энцефалопатия
36.	А., 65, ж	Не было Винкристин – 4 мг	–	–	–
37.	Н., 63, м	Алгеран – 10 мг таб. Преднизолон – 180 мг	не было	–	Сепсис
38.	К., 59, ж	Не было	–	–	–
39.	А., 41, м	Не было	–	–	–

достичь не удалось. Сохранялась анемия в пределах 80–100 г/л. Гемотрансфузии применяли крайне редко, в основном при развитии острых кровотечений. Вопрос лечения анемии у больных МБ и уремией требует дальнейшего изучения.

Гастропротективной целью назначали блокаторы H₂-рецепторов, водородной помпы, антацидные препараты. Учитывая нарушенное всасывание и снижение моторики желудочно-кишечного тракта, широко применяли пищеварительные ферменты.

Обращала внимание прогрессирующая мышечная дистрофия, достигающая степени квашиоркор. У 3 больных летальному исходу предшествовала деменция. Рекомендательный пищевой рацион, включающий белок 1,5 г/кг массы тела в сочетании с углеводами и жирами (калорийность диеты 2500–3000 ккал), для большинства больных был не выполним, прежде всего, по медицинским условиям. Во время ГД проводилось дополнительное парентеральное питание: 50 г аминокислот и 200 г глюкозы для предупреждения утилизации аминокислот на энергетические цели, время ГД удлинляли до 5–6 часов.

Приводим пример клинического наблюдения, в котором кахексия у больной МБ, осложненной уремией, достигла степени маразма.

Больная С., 77 лет, поступила с анурией, гиперазотемией, при обследовании выявлена МБ типа Gк Vж. Сформирована АВФ, рана зажила первичным натяжением, и начато лечение ГД. Спустя месяц в связи с калькулезным холециститом выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Начат курс ПХТ по схеме VAD. Осложнений не было. Достигнута ремиссия. Спустя 2 месяца после проведенного лечения тенденции к восстановлению функции почек не отмечено, остаточный диурез 200–300 мл/сут, по данным ультразвукового исследования – нефросклероз. Продолжена заместительная терапия ГД. В течение 9 месяцев от начала диагностики проведено 3 курса ПХТ. Рекомендации по пищевому рациону не выполнялись. Последние 6 месяцев от начала лечения прогрессировала

мышечная дистрофия, потеря массы тела 38 кг, появились признаки энцефалопатии: сонливость, загруженность, неадекватность поведения. Выполнена компьютерная томография головного мозга: кроме инволютивных изменений головного мозга, других нарушений не выявлено. С целью нутритивной поддержки в процессе ГД проводилось парентеральное питание (аминокислоты, глюкоза, альбумин). Несмотря на проводимое лечение, мышечная дистрофия прогрессировала, и больная скончалась.

Во втором случае проводили настойчивую питательную поддержку.

У больного Л., 48 лет, МБ типа Vк, решался вопрос о выполнении трансплантации почки. Проведено 3 курса ПХТ. Пищевой рацион включал около 80 г белка в сутки, энергетическая ценность продуктов около 2800 ккал/сут, во время ГД осуществлялась дополнительная нутритивная поддержка (50 г аминокислот, 200 г глюкозы). За первые 3 месяца от начала лечения рост уменьшился на 6 см, потеря массы тела составила 18 кг. Каждую неделю снижали «сухой» вес на 500 г, показаниями для этого были: пастозность голеней, повышение систолического артериального давления на 20–30 мм Hg. Прогрессировала мышечная дистрофия (масса тела снизилась еще на 6 кг), в том числе и миокардиодистрофия. В последующие 6 месяцев – нарастание сердечной недостаточности, отмечались эпизоды нарушения сердечного ритма, один из которых закончился внезапной смертью.

Таким образом, остается нерешенной и очень важной проблема питания у больных МБ, осложненной уремией, где присутствуют 3 патологических процесса: диспротеинемический, уремический и химиотерапевтический.

Поражение костной системы у больных МБ обусловлено сочетанным воздействием опухолевого остеолита, уремической остеодистрофией, возрастными изменениями, а также воздействием глюкокортикоидных гормонов. Терапия, направленная на репарацию костных дефектов, включала коррекцию ацидоза, уровня кальция в плазме, применение метаболитов витамина D₃. У 5 больных с оссалгией ощутимый клинический эффект

был получен от применения кальцитонина, обладающего анальгетическими свойствами. Излишняя седация негативно сказывалась на уровень адаптации больных и мешала полноценному питанию. При выраженных болях предпочтение отдавали трамалу и другим нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляя сдержанное отношение к транквилизаторам и анальгетикам морфинового ряда. Также не рекомендовали бифосфонат, так как диализная коррекция гиперфосфатемии решается недостаточно адекватно и требует сочетания с конвекционными методами очищения крови.

Заключение

Анализ наших наблюдений показывает, что при МБ и уремии применением ГД можно продлить жизнь этой ранее абсолютно бесперспективной категории больных. Безусловно, больные МБ, за редким исключением, отличались низким уровнем реабилитации и качеством жизни, поскольку нуждались в частой и продолжительной госпитализации, непрерывной симптоматической терапии, в том числе и обезболивании. Тем не менее отдельным «долгожителям» успешно проводились многократные курсы ПХТ, достигалась клинко-гематологическая ремиссия, и они были социально адаптированы, несмотря на тяжелую общую инвалидизацию.

Лечение больных с такой сочетанной патологией является прерогативой специализированных гематологических клиник, способных осуществить в полном объеме противоопухолевую терапию с минимальным риском опасных осложнений. Опыт показывает, что уремия не является препятствием для проведения ПХТ, но необходимо создание протокола лечения этих пациентов, соответствующего тем новым условиям, в которых оказываются больные с утраченной функцией почек. Прогностически неблагоприятными мы считаем связанные с МБ компрессионные переломы позвоночника, параличи, стойкий болевой корешковый синдром, вторичный амилоидоз, вторичную мочекаменную болезнь и гнойный пиелонефрит.

Расширенные показания к ГД у больных с финальной стадией заболевания существенно не улучшили состояние и не обеспечили удовлетворительного результата.

Представленный материал является предварительным. Необходимо дальнейшее исследование, включающее изучение фармакокинетики препаратов, применяемых в протоколах ПХТ, новую нутритивную стратегию, целенаправленный отбор больных, имеющих перспективу на длительную реабилитацию, включающую трансплантацию почки.

Литература

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение миеломной болезни. М., 1998: 3–26.
2. Алексеев Г.А., Андреева Н.Е. Миеломная болезнь. М., 1996: 133–161, 161–169.
3. Бирюкова Л.С. Острая почечная недостаточность в гемато-

логической клинике: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2002.

4. Бирюкова Л.С., Володяева Е.Б., Фетисова Е.В. и др. Острая и хроническая почечная недостаточность у больных с миеломной болезнью. Тер. арх. 1999; 71; 7: 58–63.

5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – М., 1979; 1: 244–267.

6. Дамбахер М.А. Остеопороз и активные метаболиты витамина D₃. М., 1996: 3–26.

7. Камаева О.И. Миеломная болезнь и почки. Тер. арх. 1997; 69; 6: 73–75.

8. Цыкалова В.А., Шотемор Ш.Ш., Роцина Л.С., Зарубина Н.А., Боброва Л.Т., Мокеева Р.А. Дифференциальная диагностика множественной миеломы и первичного гиперпаратиреоза. Гематология и трансфузиология 1988; 1: 48–51.

9. Шулушко Е.М., Буланова Е.Л., Городецкий В.М., Галстян Г.М., Будянский В.М. Проблема сосудистого доступа в гематологической клинике. Проблемы гематологии и переливания крови 1995; 2: 26.

10. Шулушко Е.М., Галстян Г.М., Готман Л.Н., Васильев С.А. Катетер-ассоциированные тромбозы (КАТ) центральных вен. Проблемы гематологии и переливания крови 2000; 4: 62.

11. Casio F.G., Pense T.V., Shapiro F.L., Kjellstrand C.M. Severe renal failure in multiple myeloma. Clin. Nephrol. 1981 Apr; 15 (4): 206–10. Related Articles, Books, Link Out.

12. Clark A.D., Shetty A., Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: Pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. Blood rev. 1999. Jun; 13 (2): 79–90.

13. Cooper G.L., Hopkins C.C. Rapid diagnosis of intravascular catheter associated infection by direct gram staining of catheter segments. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 1142–1147.

14. Jhonson W.J., Kyle R.A., Dablberg P.J. Dialysis in the treatment of multiple myeloma. Mayo Clin. Proc. 1980. Feb; 55 (2): 65–72.

15. Irish A.B., Winearls C.G., Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. QJM. 1997. Dec; 90 (12): 773–80.

16. Kappers-Klunne M.C., Degener J.E., Stijnen T., Abels J. Complications from long-term indwelling central venous catheters in haematology patients with special reference to infection. Cancer. 1989; 64: 1747–1752.

17. Knudsen L.M., Hansen M.T., Lokkegaard H. Renal insufficiency in myelomatosis. Causes and treatment. Ugeskr Laeger 1993. Nov. 22; 154 (47): 3823–7.

18. Lazarus H.M., Adelstein D.J., Herzig Rb., Smith M.C. Long-term survival of patients with multiple myeloma and acute renal failure at presentation. Am. J. Kidney Dis. 1983. Mar; 2 (5): 521–5.

19. Marino P.L. Catheter sepsis. In: Paul L Marino (eds). The ICU book. Philadelphia, Lea @ Febiger 1991: 603–614.

20. Menicbetti F., Del-Favero A., Bukaneve G. et al. Teicoplanin in empirical combined antibiotic therapy of bacteraemias in bone marrow transplantant patients. J. Antimicrob. Chemoter. 1988, 21 Suppl. A: 105–111.

21. Molby L., Hansen H.H., Jensen E.L. Development and treatment of renal insufficiency in multiple myeloma. Ugesker Laeger 1994 Jul. 25; 156 (30): 4343–7.

22. Randall R.E., Williams W.C. Jr., Mullinax F., Tung M.Y., Still W.J. Manifestations of systemic light chain deposition. Am. J. Med. 1976. Feb; 60 (2): 293–9.

23. Sbarland A., Snowdon L., Josbua D.E., Gibson J., Tiller D.J. Hemodialysis: an appropriate in myeloma-induced renal failure. Am. J. Kidney Dis. 1997. Dec; 30 (6): 786–92.

24. Vulick D., Radlovik O., Stanojic A., Rajic M. Treatment of renal insufficiency in patients with multiple myeloma. Srp. Arh Celok Lek 1996; 124 Suppl. 1: 53–5.