

# 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. Марьяна  
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,  $\beta_2$ -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 <sub>λ</sub>	5 лет до МБ*	94 мес., продолжает лечение
2.	А., 49, м	В <sub>λ</sub> κ	2 года до МБ	33 мес., кардиомиопатия
3.	С., 77, ж	Гκ В <sub>λ</sub> κ	одновременно	9 мес., кахексия
4.	С., 42, м	Гκ	3 мес. до МБ	25 мес., сепсис
5.	П., 67, ж	В <sub>λ</sub> 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 <sub>λ</sub>	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 <sub>λ</sub>	одновременно	4 мес., сепсис
10.	П., 62, ж	В <sub>λ</sub> κ	4 мес. до МБ	51 мес., ишемический инсульт
11.	Э., 63, ж	В <sub>λ</sub>	одновременно	7 мес., продолжает лечение
12.	М., 55, м	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	16 мес., продолжает лечение
13.	К., 33, ж	В <sub>λ</sub> κ	через 7 мес. после МБ	29 дней, сепсис
14.	П., 59, ж	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	3 мес., сепсис, кахексия
15.	П., 65, ж	Аχ В <sub>λ</sub>	одновременно	10 дней, сепсис
16.	Э., 48, м	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	9 мес., продолжает лечение
17.	К., 65, ж	Гλ	через 24 мес. после МБ	14 дней, сепсис
18.	Э., 60, ж	В <sub>λ</sub>	одновременно	13 мес., энцефалопатия
19.	С., 58, ж	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	3 мес., сепсис
20.	А., 56, м	Гκ	24 мес. до МБ	4 мес., сепсис
21.	К., 60, м	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	20 мес., сепсис
22.	С., 55, ж	Гκ	одновременно	23 дня, геморрагический инсульт
23.	Э., 40, м	В <sub>λ</sub>	одновременно	30 мес., продолжает лечение
24.	Ш., 61, ж	В <sub>λ</sub>	36 мес. до МБ	38 мес., сепсис
25.	Ф., 68, м	Гκ	одновременно	40 мес., продолжает лечение
26.	Ж., 60, ж	В <sub>λ</sub>	одновременно	17 мес., кахексия, сепсис
27.	В., 78, м	В <sub>λ</sub>	одновременно	3 мес., кахексия, сепсис
28.	Ж., 62, м	А κВ <sub>λ</sub> κ	одновременно	36 мес., инфаркт миокарда
29.	В., 67, м	Гκ	одновременно	16 мес., кахексия
30.	В., 50, м	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	16 мес., продолжает лечение
31.	А., 51, м	В <sub>λ</sub>	5 мес. до МБ	24 мес., сепсис
32.	С., 54, ж	В <sub>λ</sub>	одновременно	28 мес., сепсис
33.	А., 72, м	В <sub>λ</sub> κ	18 мес. до МБ	11 мес., кардиомиопатия
34.	М., 46, ж	В <sub>λ</sub> κ	через 21 мес. после МБ	7 мес., сепсис
35.	С., 66, м	В <sub>λ</sub>	2 мес. до МБ	1 мес., менингит, сепсис
36.	О., 57, м	В <sub>λ</sub>	одновременно	26 мес., энцефалопатия
37.	А., 65, ж	А κВ <sub>λ</sub> κ	1 год до МБ	5 дней, сепсис
38.	Н., 63, м	В <sub>λ</sub> κ	одновременно	18 мес., кахексия, сепсис
39.	К., 59, ж	В <sub>λ</sub>	4 года после МБ	2 мес., язвенно-эрозивный колит
40.	А., 41, м	В <sub>λ</sub>	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 размера 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, антитромбина 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 Доксорубин – 15 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Мышечная дистрофия, кардиомиопатия, мерцательная аритмия
3.	С., 77, ж	Винкристин – 0,7 мг Доксорубин – 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 Доксорубин – 20 мг Дексаметазон – 40 мг	не было	–	Без осложнений
8.	Р., 62, ж	Циклофосфан – 1200 мг Винкристин – 2 мг Преднизолон – 100 мг Доксорубин – 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	Доксорубин – 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 Белостигин – 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  $H_2$ -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 Vк. 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 проблемой 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  $D_3$ . 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 D<sub>3</sub>. 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.