

Literature

1. Bobryakov N.A. The study of the biological age of patients with cerebrovascular diseases // Siberian Medical Journal. – 2012. – № 3. – P. 28-32.
2. Budilova E.V., Lagutin M.B., Migranova L.A. Gender differences in life expectancy and morbidity in the population of the Russian Federation // Clinical Gerontology. – 2016. – Vol. 22. – P. 8-9.
3. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Rehabilitation of neurological patients. – M., MEDpress-inform, 2014. – P. 483-496.
4. Kim Ya.V. Rehabilitation of patients with lesions of the nervous system (literature review) // Bulletin of the Almaty State Institute for Advanced Training of Doctors. – Special Issue. – 2013. – P. 91-93.
5. Livinenko M.A., Kotov A.S. Cognitive impairment in elderly patients with cerebrovascular diseases // Clinical Gerontology. – 2014. – № 5. – P. 30-37.
6. Moroz E.V., Zakharycheva T.A. The effect of nutrition on the course of discirculatory encephalopathy in the elderly // Materials of the 7-th All-Russian Congress «The policy of healthy eating in Russia». – M., 2003. – P. 368-369.
7. Neverovsky D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. The differential diagnosis of discirculatory encephalopathy in outpatient practice // Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics. – 2013. – № 2. – P. 38-42.
8. The procedure for organizing medical rehabilitation: Order № 1705n of December 29, 2012 of the Ministry of Health of the Russian Federation.
9. Puzin S.N., Shurgaya M.A., Toropova O.M. Actual issues of medical and social rehabilitation on an outpatient basis: patients with dementia // Medical and Social Examination and Rehabilitation. – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 4-9.
10. Smirnov A.V., Grigoryeva N.V., Gorelik E.V. Pathological anatomy of cerebrovascular disease, strategies for stimulating neurogenesis // Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2013. – Vol. 2 (46). – P. 3-8.
11. Cherevashchenko L.A., Kulikov N.N., Cherevashchenko I.A. Correction of vegetative status in patients with chronic discirculatory encephalopathy at the stage of sanatorium-resort rehabilitation // Bulletin of New Medical Technologies. E-edition. – 2014. – № 1. – P. 1-6.
12. Shmyrev V.I., Vasilyev A.S., Kryzhanovsky S.M. Management of patients with chronic cerebral ischemia // Russian Medical Review. – 2014. – № 11. – P. 802-805.

Координаты для связи с авторами: Мороз Елена Владимировна – аспирант Владивостокского филиала «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: lena-mor@mail.ru; Антонюк Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией Владивостокского филиала «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: antonykm@mail.ru; Захарычева Татьяна Адольфовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования ИНПОА ДВГМУ, e-mail: dolika@inbox.ru.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-3-102-105>

УДК 616-003.81-071-085:615.28

И.М. Давидович¹, Е.П. Хабибрахман², М.А. Морозов², А.М. Макаревич²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²301 Военный клинический госпиталь МО РФ, 680000, ул. Серышева, 1, тел. 8-(4212)-39-47-82, г. Хабаровск

Резюме

Представлен опыт применения препарата бортезомиб (обратимого ингибитора химотрипсин-подобной активности 26S-протеасом клеток) у пациента с диагнозом системного амилоидоза AL типа с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой системы, почек, печени, периферической нервной системы и кишечника. Обсуждаются особенности и трудности терапии.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, химиотерапия, бортезомиб.

EXPERIENCE OF BORTEZOMIB USAGE FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC AL-AMYLOIDOSIS

¹Far Eastern State Medical university;
²301 District Military Clinical Hospital, Khabarovsk

Summary

The experience of using the medication bortezomib (a reversible inhibitor of chymotrypsin-like activity of 26S proteasomes of cells) in a patient with a diagnosis of systemic AL amyloidosis with the involvement of the cardiovascular system, kidneys, liver, peripheral nervous system and intestine is presented. The peculiarities and difficulties of therapy are discussed.

Key words: AL-amyloidosis, chemotherapy, bortezomib.

AL-амилоидоз или первичный системный амилоидоз – системное заболевание, при котором происходит неконтролируемая продукция свободных легких цепей (СЛЦ) аномальным клоном плазматических клеток или В-клеток костного мозга, с образованием гликопротеида амилоида и отложение его в тканях и органах, в результате чего нарушается их функция [1]. Распространенность AL-амилоидоза в России неизвестна. Согласно мировым данным, частота AL-амилоидоза составляет 8 случаев на 1 миллион населения в год, при этом смертность от данного заболевания значительная – 1 случай на 2 000 населения [2]. Поэтому своевременная диагностика, определение тактики лечения с индивидуальным подходом и назначение современной химиотерапии является залогом достижения клинико-гематологической ремиссии, возможного замедления прогрессирования заболевания и, таким образом, снижения вероятности неблагоприятного исхода.

Наблюдение

Мужчина, 69 лет, поступил в феврале 2018 года в ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» МО РФ в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и пароксизмом трепетания предсердий. При поступлении предъявлял жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, общую слабость.

Из анамнеза установлено наличие в течение 5 лет гипертонической болезни с максимальным повышением АД до 170/100 мм рт. ст., на фоне монотерапии достигал целевые значения АД со стойкой нормотензией. Ожирение I степени. Согласно данным медицинской книжки, в 2016 г. в одном анализе мочи определялся белок 0,4 г/л. В январе 2018 г. на фоне полного благополучия появились одышка при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, перебои в работе сердца. В начале февраля 2018 г. поступил в экстренном порядке в кардиологическое отделение ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ с диагнозом «ИБС: пароксизмальная форма трепетания предсердий, тахисистолия. ХСН IIb стадии, ФК II по NYHA». По данным ЭКГ – ритмированное трепетание предсердий, частота желудочковых сокращений 95 в мин., признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка (ЗСЛДЖ 1,3 см, МЖП 1,5 см), митральная и трикуспидальная регургитация I степени; дилатация предсердий. На фоне комбинированной фармакотерапии амиодароном в сочетании с бисопрололом трепетание пере-

шло в нормосистолическую форму мерцания предсердий. Это сопровождалось уменьшением одышки и отечного синдрома. В ходе обследования выявлена высокая суточная протеинурия от 5,8 до 6,3 г/сутки, гипопроteinемия (общий белок – 52,2 г/л) и гипоальбуминемия (альбумины – 28 г/л) на фоне сохранения функции почек (креатинин – 0,104 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ 63 мл/минуту/1,73 м²). При этом в общем анализе мочи при наличии массивной протеинурии, имел место практически нормальный мочевой осадок (эритроциты – 2-4, лейкоциты – 1-3 в поле зрения). По результатам УЗИ размеры левой и правой почки составили соответственно 11,6×6,2×5,2 см и 11,9×6,3×4,7 см с повышением эхогенности до I степени.

Учитывая возраст пациента, клиническую симптоматику и системность поражения с вовлечением в патологический процесс почек и сердца, при отсутствии таких заболеваний как сахарный диабет 2 типа, ИБС, а также признаков хронического гломерулонефрита, была заподозрена парапротеинемия. Для верификации диагноза проведен иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови с определением М-градиента, рентгенография плоских костей черепа и таза, стерильная пункция. 6 марта 2018 г. в ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ под контролем УЗИ была выполнена пункционная нефробиопсия. Результаты морфологического исследования биоптата почки с использованием следующих окрасок – гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу, конго-красный: из 13 клубочков 2-е склерозированы, остальные клубочки резко увеличены, диффузное умеренное расширение мезангиального и субэндотелиального пространства клубочков за счет отложения амилоида – конго-позитивного гомогенного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете, имело место фокальное мелкоsegmentарное незначительное расширение субэпителиального пространства клубочков за счет отложения амилоида с организацией «спикул» в «кronоподобные» структуры. При окраске по Массону – цитоплазма эпителия канальцев диффузно нагружена резко фуксинофильными крупными протеиновыми каплями (PAS-негативные). Очаговое незначительное отложение амилоида в интерстиции и вдоль тубулярных базальных мембран. Стенки артериол и артерий мелкого калибра резко утолщены за счет трансмурального отложения амилоида. По данным иммунофлюоресцентного исследования в участках отложения амилоида экспрессия легкой цепи

lambda +++ (каппа +/-). Заключение: сочетанное моноклональное парапротеинемическое поражение ткани почки (легкая цепь Lambda): AL-амилоидоз почек с выраженным поражением артериол и мелких артерий, умеренным поражением клубочков, незначительным поражением канальцев и интерстиция, полный гломерулосклероз (8%), без тубуло-интерстициального фиброза. Умеренная моноклональная тубулопатия Fanconi (Lambda). Осмотр микропрепаратов биоптатов почек и заключение по ним давала ведущий специалист в данной области О.А. Воробьева (к.м.н., Национальный центр клинической и морфологической диагностики г. Санкт-Петербург). Патологические иммуноглобулины и М-градиент в сыворотке крови не обнаружены.

Установлен диагноз: «Системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением почек, сердца, стадия клинических проявлений, персистирующий нефротический синдром, медленно-прогрессирующее течение, ХБП С2А3».

С марта 2018 г. начата схема комбинированной химиотерапии, рекомендованная при данном заболевании [1,4] – мелфалан 0,15 мг/кг/сутки в 1, 2, 3, 4 сутки каждого месяца, дексаметазон 20 мг/сутки с 1 по 4, с 9 по 12, с 17 по 21 дни каждого месяца. Через месяц от начала лечения отмечена положительная клиничко-лабораторная динамика – уменьшилась суточная протеинурия с 7 до 2 г/сутки, в крови нормопротеинемия, регрессировал отечный синдром; в анализе крови патологические IgA, IgM, IgG, легкие лямбда-цепи, каппа-цепи отрицательны. Данные за гематологическую ремиссию вызывали сомнения, однако отмечалась частичная клиническая ремиссия. Однако в мае 2018 г. вновь возникло нарастание периферических отеков, тенденция к гипотонии, увеличение суточной протеинурии до 4,3 г/сутки, снижение общего белка сыворотки крови до 45 г/л, альбумина до 24 г/л, рСКФ по СКД-ЕРІ 72 мл/минуту/1,73 м². Ситуация была обусловлена тем, что амбулаторно пациент фактически принимал гораздо меньшую дозу дексаметазона (2,5 мг/сутки вместо 20 мг). В июне 2018 г. возобновлена комбинированная терапия в требуемых суточных дозах, на фоне которой отмечена положительная клиничко-лабораторная динамика и снижение протеинурии до 1,7 г/сутки. С сентября 2018 г. вновь нарастание отечного синдрома, суточная протеинурия составила 8,5 г/сутки, гипопротеинемия (общий белок – 39,6 г/л) и гипоальбуминемия (22 г/л), креатинин – 0,095 ммоль/л. Учитывая клиническую и лабораторную активность системного AL-амилоидоза, а также состояние пациента согласно шкале ECOG, свидетельствующей о недостаточной эффективности применяемой схемы химиотерапии, было принято решение о изменении комбинированной химиотерапии с использованием обратимого ингибитора химотрипсин-подобной активности 26S-протеасом клеток – бортезомиба. Однако в связи развитием осложненный нефротического синдрома – присоединение вирусной (Herpes zoster, простой герпес красной каймы губ, ОРЗ по типу ринофарингита), а в дальнейшем бактериальной инфекции (двусторонней полисегментарной пневмонии справа в S 2,3,9,10 и слева в S 3,4,5,9),

фактически применение необходимой схемы лечения основного заболевания было отсрочено на 4 месяца. С января 2019 г. начата указанная схема полихимиотерапия – комбинация бортезомиба 1,4 мл в 4, 8, 11, 14 дни месяца подкожно, мелфалана 15 мг с 4 по 7 дни месяца, дексаметазона 20 мг в дни введения раствора бортезомиба. Однако, на фоне данной схемы лечения отмечались нарастание астенизации, появление диареи до 6-8 раз в сутки, которая дифференцировалась в рамках амилоидной энтеропатии. Вместе с тем, через неделю от момента последнего введения бортезомиба наблюдалось восстановление стула. В феврале 2019 г. повторно поступил на лечение в ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ для проведения второго курса химиотерапии бортезомибом. По лабораторным данным отмечалась значимая положительная динамика – снижение протеинурии до 1,35-1,02 г/л, незначительная гипопротеинемия, клинически – умеренные отеки стоп, нормотензия. Однако в дальнейшем у пациента развивалась стойкая гипотония, АД в динамике 100/70-90/60-80/50 мм рт. ст., что даже потребовало отмены антигипертензивной терапии. Суммарно проведено 12 курсов терапии мелфаланом и дексаметазоном, 3 цикла бортезомиба. Сохранение стойкой гипотонии с марта 2019 г. сопровождалось нарастанием азотемии (креатинин 0,438-0,399 ммоль/л), снижения фильтрационной функции почек (рСКФ по СКД-ЕРІ до 12 мл/минуту/1,73 м², олигоанурии. 24 апреля 2019 г. произошла остановка дыхательной и сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта. Патологоанатомическое вскрытие не проводилось по настоянию родственников.

Ранняя диагностика амилоидоза – это залог возможной эффективности лечения и общей выживаемости пациентов. Описан случай системного AL-амилоидоза, который заподозрен в первую неделю госпитализации, а диагностирован и подтвержден морфологически через месяц от момента поступления пациента в ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ. Лечение начато сразу после постановки диагноза и заключалось в использовании стандартной схемы химиотерапии, которая первоначально дала эффект, однако в дальнейшем на фоне прогрессирования заболевания, потребовалось добавление бортезомиба. Суммарно проведено 12 курсов терапии мелфаланом и дексаметазоном, 3 цикла бортезомиба. Данный препарат применяется в комплексном лечении множественной миеломы, где он доказал свою определенную эффективность [2], однако его использование сопровождается и достаточно большим процентом побочных эффектов (со стороны желудочно-кишечного тракта, периферической нервной системы). Учитывая, что в основе системного AL-амилоидоза лежит повышенная продукция свободных легких цепей, из которых формируется амилоид, то использование бортезомиба для подавления клона плазматических клеток, синтезирующих легкие амилоидогенные цепи, рекомендовано для его лечения [1, 3, 4, 5]. Учитывая редкость представленной патологии, мы впервые в нашей практике применили схему химиотерапии с включением бортезомиба, поскольку стандартная терапия, к сожалению, не дала результата.

Представленный случай системного AL-амилоидоза демонстрирует, насколько сложной является фармакотерапия этого редкого заболевания. Высокая токсичность наиболее эффективных методов лечения существенно ограничивает их использование. Совершенство методов сопроводительной терапии при системном AL-амилоидозе, назначение базисной

схемы лечения на начальном этапе заболевания и последующая коррекция в каждом конкретном случае – необходимые составляющие, позволяющие повлиять на течение болезни и отдалить неблагоприятный исход. В связи с редкостью указанной патологии, каждое имеющееся наблюдение представляет безусловный интерес.

Литература

1. Захарова Е.В. Системный амилоидоз: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 60-64.
2. Поп В.П., Рукавицын О.А. и др. Множественная миелома и родственные ей заболевания. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.
3. Томилина Н.А. Хроническая болезнь почек. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 512 с.
4. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Клинический рекомендации. Нефрология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 299-319.
5. Scott K., Hayden P.J., Will A., et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Issue 4. Art. No.: CD010816. DOI: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.

Literature

1. Zakharova E.V. Systemic amyloidosis: diagnosis, differential diagnosis, treatment // Attending Physician. – 2004. – № 4. – P. 60-64.
2. Pop V.P., Rukavitsyn O.A., et al. Multiple myeloma and related diseases. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 224 p.
3. Tomilina N.A. Chronic kidney disease. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 512 p.
4. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Clinical Recommendations. Nephrology. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – P. 299-319.
5. Scott K., Hayden P.J., Will A., et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Issue 4. Art. No.: CD010816. DOI: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.

Координаты для связи с авторами: Давидович Илья Михайлович – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: ilyadavid@rambler.ru; Хабибрахман Елена Павловна – врач-нефролог ФГКУ «301 Военного клинического госпиталя» МО РФ, тел. 8-(4212)-39-47-82, e-mail: lenusyhkh@mail.ru; Морозов Максим Анатольевич – начальник пульмонологического отделения – главный пульмонолог ФГКУ «301 Военного клинического госпиталя» МО РФ, подполковник медицинской службы, тел. 8-(4212)-39-47-82, e-mail: tvmi-morozov@bk.ru; Макаревич Андрей Михайлович – канд. мед. наук, главный терапевт ФГКУ «301 Военного клинического госпиталя» МО РФ, полковник медицинской службы, тел. 8-(4212)-39-47-82, e-mail: makar-kha@yandex.ru.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-3-105-110>

УДК 616.33/.34-009.1:[616.333-007.271+616.33.44]-073.7;004.424.4

П.М. Косенко¹, С.А. Вавринчук¹, А.И. Попов², Н.И. Бояринцев¹, Г.Д. Сунозова¹

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ХИРУРГИИ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОГО СТЕНОЗА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск;

²Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова,
163002, Набережная Северной Двины, 17, г. Архангельск

Резюме

В работе описан способ анализа медицинских данных путем создания математических моделей прогнозирования на основе дискриминантного анализа.

Моделирование проводилось на основании данных обследования 88 больных с язвенным пилородуоденальным стенозом двенадцатиперстной кишки.

В прогностическую модель нарушения моторики желудочно-кишечного тракта у больных с пилородуоденальным стенозом вошло 17 электрофизиологических показателей. Прогностическая точность модели составила 96,9 %.