

**The methodological bases of the complex medication restorative treatment the out-of-hospital pneumonias patient people the servicemen of the urgent department using alternative methods based on the materials of the Main Military Medical Clinical Centre «MMCH»**

**I.K. ASAULYK**

**Summary.** *The basic tasks and principles of the medical rehabilitation during the treatment of the pneumonia patients among servicemen of the urgent department are discussed in this article. The basic dosages schedule of the medical rehabilitation by the most often it complications and the results of the complex treatment are studied.*

**Key words:** *tasks and principles of the medical rehabilitation, selection of the patients for the medical rehabilitation, the regimens of it conduction, the results of the complex treatment.*

**УДК 616.155.194-006:002.77-053.2**

**Уровень цитокинов у пациентов с множественной миеломой при проведении различных видов терапии**

**Я.П. ГОНЧАРОВ, С.А. ГУСЕВА**

**Резюме.** *До начала химиотерапии (ХТ) у пациентов с множественной миеломой (ММ) концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 значительно превышают показатели здоровых людей. У первичных пациентов ММ зарегистрировано увеличение концентрации ФНО- $\alpha$ , и снижение ИЛ-6 по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с рецидивом заболевания. При достижении полной и частичной ремиссии зарегистрированы более низкие концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 по сравнению с показателями, полученными у пациентов со стабилизацией заболевания. Наиболее высокие концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 обнаружены у пациентов ММ с резистентностью к ХТ.*

**Ключевые слова:** *множественная миелома, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, химиотерапия.*

В патогенез множественной миеломы (ММ) вовлечено большое количество цитокинов [1–4, 21]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является главным фактором, определяющим пролиферацию и выживаемость миеломных клеток [4–15]. ИЛ-1 обладает способностью стимулировать пролиферацию миеломных клеток и без участия других ростовых факторов [4, 8, 11, 16]. Фактор некроза опухоли (ФНО) играет важную роль в генезе остеодеструктивных процессов, развитии печеночной недостаточности, процессах пролиферации и дифференцировании клеток иммунной системы [4, 16, 18–20].

Влияние химиотерапии (ХТ) на концентрацию сывороточных ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО изучалось немногими исследователям. Так, одни исследователи [23–25]

показали, что у 79% пациентов с ММ, ответивших на ХТ, регистрируются нормальные значения ФНО- $\alpha$ . Куки и соавторы [28] исследовали сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  у пациентов с ММ. Оказалось, что до начала ХТ уровни сывороточных цитокинов значительно превышают нормативные величины и снижались после специфического лечения.

Целью настоящей работы явилось изучение уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов с ММ до и после ХТ и сопоставление уровней цитокинов с результатами лечения.

### **Материал и методы исследований**

Обследовано 36 пациента с ММ: у 18 человек диагноз заболевания установлен впервые, 18 пациента с ММ поступили в гематологическое отделение по поводу рецидива заболевания. Возраст пациентов колебался от 36 до 58 лет.

Диагноз заболевания и эффективность терапии определяли по общепринятым критериям [25]. Пациенты получали ХТ по различным схемам. 18 пациентов получили схему «МП» (мелфалан 9–12 мг/м<sup>2</sup> 1–4 дня + преднизолон 1,0 мг/кг 1–4 дня) и 18 человек – М2 (мелфалан 0,25 мг/кг 1–4 дня, циклофосфан 10 мг/кг в/в 1-й день, ломустин 40 мг 1-й день, винкристин 0,03 мг/кг 1–7 дни, преднизолон 0,7 мг/кг 8–15 дни. Исследования уровней цитокинов в сыворотке крови пациентов проводили до и после 3-х курсов ХТ. Контрольную группу составили 10 практически здоровых человек.

Количественную оценку концентрации в плазме крови цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на программных аппаратах «Wellwash 4Mk 2», iEMS Incubator/Shaker и «MULTISKAN ASCENT» производства «LABSYS-TEMS» (Финляндия)). Использовали тест-системы и контрольные сыворотки «ProCon IL-6», «ProCon IL-1», «ProCon TFN- $\alpha$ » (Протеиновый контур», Россия) в соответствии с рекомендациями фирмы. Результаты реакции учитывали на ридере при длине волны 450 нм и обрабатывали при помощи программы «ASCENT». Концентрацию цитокинов выражали числом пикограммов на 1 мл (пг/мл).

Нами проведен статистический анализ с использованием программы статистической обработки данных STATISTICA 6.0. Использовали методы описательной статистики, корреляционного и дисперсного анализов.

### **Результаты и их обсуждение**

До начала ХТ у всех пациентов с ММ содержание сывороточных цитокинов статистически достоверно превышало данные здоровых лиц: ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 – практически в 2 раза, а ИЛ-6 – в 4 раза (табл. 1). Мы проанализировали содержание ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 у 18 первичных пациентов с ММ до начала ХТ, и у 18 пациентов, у которых развился рецидив после проведенной ранее ХТ. Концентрация сывороточного ФНО- $\alpha$  в группе первичных пациентов с ММ

оказалась выше аналогичного показателя у здоровых лиц практически в 2 раза, но у пациентов ММ с рецидивом уровень данного цитокина до начала ХТ превышал не только показатели здоровых лиц, но и данные, полученные у первичных пациентов, в среднем, на 60% (табл. 1).

Результаты наших исследований совпадают с данными, полученными другими авторами [23, 24, 28]. Известно, что уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови ассоциируется с активацией патологического процесса (ростом числа опухолевых клеток в миелограмме, гиперпродукцией парапротеина и увеличением очагов остеодеструкции [4, 17, 19, 20]. Тем не менее другие исследователи [23–25] обнаружили, что у 50% первичных и у 30% химиорезистентных пациентов с тотальной плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга, высоким содержанием парапротеина и выраженным дисбалансом иммуноглобулинов регистрируются низкие концентрации сывороточного ФНО- $\alpha$ . Данный феномен низких концентраций ФНО- $\alpha$  у пациентов с большой опухолевой массой авторы [23–25] объясняют ингибированием продукции ФНО- $\alpha$  миеломными клетками. На основании обобщения результатов своих исследований авторы [19] сделали вывод, что определение концентрации ФНО в сыворотке крови пациентов с ММ может быть критерием оценки опухолевой массы для выбора адекватной тактики терапии.

Таблица 1

**Уровни ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО в сыворотке крови пациентов с множественной миеломой до и после химиотерапии**

Показатель	Группы	Лечение	
		до	после
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	Контроль, n=10	30,91 $\pm$ 0,27	
	Первичные пациенты с ММ, n=18	61,72 $\pm$ 2,05 P <sub>1</sub> <0,001	43,88 $\pm$ 1,81 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001
	Рецидив ММ, n=18	97,11 $\pm$ 2,91 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001	55, 88 $\pm$ 1,42 P <sub>1, 2, 4</sub> <0,001
	Все пациенты, n=36	79, 41 $\pm$ 3,11 P <sub>1</sub> <0,001	49,88 $\pm$ 1,33 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001
ИЛ-1, пг/ мл	Контроль, n=10	25,71 $\pm$ 1,06	
	Первичные пациенты с ММ, n=18	58,40 $\pm$ 1,36 P <sub>1</sub> <0,001	37,94 $\pm$ 1,23 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001

Показатель	Группы	Лечение	
		до	после
	Рецидив ММ, n=18	54,33 ± 1,87 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>3</sub> > 0,05	37,16 ± 1,36 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001 P <sub>4</sub> > 0,05
	Все пациенты, n=36	56,19 ± 1,29 P <sub>1</sub> < 0,001	37,58 ± 0,82 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001
ИЛ-6, пг/мл	Контроль, n=10	17,02 ± 1,94	
	Первичные пациенты с ММ, n=18	68,00 ± 1,03 P <sub>1</sub> < 0,001	32,33 ± 1,61 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001 P <sub>3</sub> < 0,001
	Рецидив ММ, n=18	38,55 ± 0,45 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>3</sub> < 0,001	28,94 ± 0,64 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001 P <sub>4</sub> > 0,05
	Все пациенты, n=33	53,27 ± 1,56 P <sub>1</sub> < 0,001	30,63 ± 0,97 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001
P <sub>1</sub> – достоверность по сравнению с данными здоровых лиц; P <sub>2</sub> – то же по сравнению с данными до лечения; P <sub>3</sub> – достоверность различий показателей пациентов с рецидивом к показателям у первичных пациентов до лечения; P <sub>4</sub> – достоверность различий показателей пациентов с рецидивом к показателям у первичных пациентов после лечения.			

После проведенной ХТ у первичных пациентов с ММ концентрация в сыворотке крови ФНО- $\alpha$  снизилась практически на 40% по сравнению с исходными данными, тогда как после завершения терапии по поводу рецидива заболевания – на 59% (P<sub>2</sub> < 0,001) (табл. 1). Уровень ФНО- $\alpha$  после окончания ХТ рецидива ММ оказался достоверно выше (P<sub>3</sub> < 0,001) данных, полученных у первичных пациентов с ММ после окончания лечения (табл. 1).

Концентрация ИЛ-1 у первичных пациентов с ММ и при рецидиве заболевания превышала показатели у здоровых лиц в 2,27 и 2,11 раз соответственно (табл. 1). После проведенной ХТ зарегистрировано достоверное по сравнению с исходными данными уменьшение концентрации этого цитокина. Не обнаружено достоверных (P<sub>3</sub> > 0,05) различий в содержании ИЛ-2 после лечения как у первичных, так и у пациентов с рецидивом ММ (табл. 1).

Концентрация ИЛ-6 у первичных пациентов ММ оказалась выше показателей у здоровых лиц практически в 4 раза, тогда как до начала терапии уровень этого цитокина у пациентов с рецидивом заболевания оказался ниже данных первичных пациентов на более чем 70% (табл. 1). После проведенной ХТ

концентрация ИЛ-6 уменьшилась как у первичных пациентов (в 2 раза), так и у пациентов с рецидивом заболевания. Сравнительный анализ полученных величин не выявил достоверных различий в содержании ИЛ-6 у первичных и пациентов с рецидивом ММ после лечения ( $P_4 > 0,05$ ). После проведенной ХТ уровень цитокинов достоверно снизился, но не достигал значений здоровых лиц (табл. 1).

Сравнительная оценка уровней цитокинов с различным ответом на ХТ у пациентов с ММ показала, концентрация ФНО- $\alpha$  оказалась наиболее низкой у пациентов, достигших ПР и ЧР (табл. 2). Уровень ИЛ-1 и ИЛ-6 у пациентов с ММ Достигших ПР и ЧР также оказался ниже аналогичных показателей у пациентов, у которых после ХТ достигнута стабилизация заболевания. Наиболее высокие концентрации цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6) оказались у пациентов с резистентностью к ХТ (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная оценка уровней цитокинов с различным ответом пациентов с множественной миеломой на химиотерапии**

Ответ на терапию	Количество пациентов, n=36	Концентрация цитокинов, пг/мл		
		ФНО- $\alpha$	ИЛ-1	ИЛ-6
Полная ремиссия	4	36,25 $\pm$ 1,56	38,00 $\pm$ 1,45	30,22 $\pm$ 2,05
Частичная ремиссия	9	42,66 $\pm$ 2,24 $P_1 < 0,05$	39,25 $\pm$ 1,68 $P_1 > 0,05$	32,88 $\pm$ 3,03 $P_1 > 0,05$
Стабилизация заболевания	19	51,73 $\pm$ 0,93 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	43,68 $\pm$ 1,21 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	37,41 $\pm$ 1,16 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
Резистентность	4	63,25 $\pm$ 0,72 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	47,51 $\pm$ 0,27 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$	42,00 $\pm$ 1,27 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,01$

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что до начала ХТ у пациентов с ММ концентрация ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 значительно превышают показатели здоровых людей. Выявлены различия в содержании цитокинов в динамике ММ: у первичных пациентов до начала ХТ наблюдается статистически достоверное по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с рецидивом заболевания увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  и снижение уровня ИЛ-6. У пациентов с ММ, достигших полной и частичной ремиссии зарегистрированы более низкие концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 по сравнению с показателями, полученными у пациентов со стабилизацией заболевания. Наиболее высокие концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 обнаружены у пациентов ММ с резистентностью к ХТ.

Дальнейшее исследование цитокинового профиля, коррелятивных взаимоотношений цитокинов с другими клинико-гематологическими параметрами может способствовать разработке прогностических критериев течения множественной миеломы.

### Литература

1. Molina J.R. Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: closing in the loop / J.R. Molina, S.V. Rajkumar // *Haematologica* 2003; 88 (2): 122–124.
2. Podar K. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications / K. Podar, K.C. Anderson // *Blood* 2005; 105: 1383–1395.
3. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediated multiple myeloma cell growth and migration / K. Podar, Y.-T. Tai, F.E. Davies et al. // *Blood* 2001; 98: 428–435.
4. Cytokines and signal transduction / T. Hideshima, K. Podar, D. Chauhan, K.C. Anderson // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18 (4): 509–524.
5. Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells / B. Klein, K. Tarte, M. Jourdan et al. // *Int. J. Hematol.* 2003; 78 (2): 106–113.
6. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interaction in multiple myeloma / B. Dankhar, T. Padro, R. Leo et al. // *Blood* 2000; 95: 2630–2636.
7. The Il-6 receptor antagonist SANT-7 overcomes bone marrow stromal cell-mediated drug resistance of multiple myeloma cells / D. Honemann, M. Chatterjee, R. Savino et al. // *Int. J. cancer* 2001; 93:674–680.
8. Lauta V.M. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data / V.M. Lauta // *Cytokine* 2001; 16 (3): 87–95.
9. IL-6 upregulates its own receptor on some human myeloma cell lines / W. Thabard, M. Collette, M.P. Mellerin et al. // *Cytokine* 2001; 14 (6): 352–356.
10. Naka T. The paradigm of Il-6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Arthritis Res.* 2002; 3: 233–242.
11. Grzasko N. Involvement of apoptosis and proinflammatory cytokines in the pathogenesis of anemia in multiple myeloma / N. Grzasko // *Postery Hig. Med. Dosw. (Online)* 2004; 58: 364–371.
12. Hallek M. Interleukin-6-mediated cell growth in multiple myeloma – a role for *Viscum album* extracts? / M. Hallek // *Onkologie* 2005; 28 (8–9): 415–420.
13. Interleukin 6 support the maintenance of p53 tumor suppressor gene promoter methylation / D.R. Hodge, B. Peng, J.C. Cherry et al. // *Cancer Res.* 2005; 65 (11): 4673–4682.
14. Accelerated proliferation of myeloma cells by interleukin-6 cooperating with fibroblast growth factor receptor 3-mediated signals / H. Ishikawa, N. Tsuyama, S. Liu et al. // *Oncogene* 2005; 24(41): 6328–6332.
15. Delineation of the role of paracrine and autocrine interleukin-6 (IL-6) in myeloma cells lines in survival versus cell cycle. A possible model for the cooperation of myeloma cell growth factors / M. Jourdan, K. Mahtouk, J.L. Veyrune et al. // *Eur. Cytokine Netw* 2005; 16 (1): 57–64.
16. Van de Bonk N.W. Growth factors and antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma / N.W. Van de Bonk, H.M. Lokhortst, A.C. Bloem // *Leukemia* 2005; 19: 2177–2185.

17. The role of tumor necrosis factors alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications / T. Hideshima, D. Chauhan, R. Schlossman et al. // *Oncogene* 2001; 20: 4519–4553.
18. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications / T. Hideshima, P.L. Bergsagel, W.M. Kuehl, K.C. Anderson // *Blood* 2004; 105 (3): 607–618.
19. Jurisic V. Correlation of sera TFN-alpha with percentage of bone marrow plasma cells, LDH, beta2-microglobulin, and clinical stage in multiple myeloma / V. Jurisic, M. Colovic // *Med. Oncol.* 2002; 19 (3): 133–139.
20. Aberrant activation of the TNF- $\alpha$  system and production of Fas and scavenger receptors on monocytes in patients with end-stage renal disease / C.-C. Wu, J. C. Chen, S.-H. Lin et al. // *Artificial Organs* 2005; 29, 9: 701–707.
21. Microenvironment confers resistance to TRAIL mediated apoptosis / L.E. Perez, N. Parquet, R. Nimmanapalli et al. // *Blood* 2005; 106, 11: abstract 2489.
22. Hussen M.A. Multiple Myeloma^ present and future / M.A. Hussen, J.V. Juturi, I. Lieberman // *Curr. Opin. Oncol.* 2002; 14 (1): 31–35.
23. Прогностическая ценность некоторых биохимических и иммунологических факторов при множественной миеломе / К.М. Абдулкадыров, Л.В. Стельмашенко, С.С. Бессмельцев и соавт. // *Вопр. онкологии* 1998; 3: 304–309.
24. Стельмашенко Л.В. Роль некоторых биохимических и иммунологических факторов в прогнозировании течения и эффективности лечения множественной миеломы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Стельмашенко Л.В. – СПб., 1997. – 20 с.
25. Бессмельцев С.С. Множественная миелома / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – СПб.: Изд-во Диалект, 2004. – 446 с.
26. Роль рецептора цитокинов GP130 в росте и дифференцировке нормальных и опухолевых гемопоэтических клеток / О.М. Вояткова, Н.Н. Тупицын, Д.М. Османов и соавт. // *Гематол. и трансфузиол.* – 2001; 46, 5: 3–8.
27. Ward A. The JAK-STAT pathway in normal and perturbed hematopoiesis / A. Ward, I. Touw, A. Yoshimura // *Blood* 2000; 95:19–29.
28. Serum proinflammatory mediators at different period of therapy in patients with multiple myeloma / I. Kuku, M.R. Bayraktar, E. Kaya et al. // *Mediators Inflamm.* 2005; 2005(3): 171–174.

### **Рівень цитокінів у пацієнтів з множинною мієломою при проведенні різних видів терапії**

**Я.П. ГОНЧАРОВ, С.А. ГУССВА**

**Резюме.** До початку хіміотерапії (ХТ) у пацієнтів на множинну мієлому (ММ) концентрації фактора некрозу пухлини-альфа (ФНО- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і ІЛ-6 значно перевищують показники здорових людей. У первинних пацієнтів зареєстровано збільшення концентрації ФНО- $\alpha$ , і зниження ІЛ-6 порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів з рецидивом захворювання. У пацієнтів з ММ, які досягнули повної та часткової ремісії зареєстровано більш низькі концентрації ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1 і ІЛ-6 порівняно з показниками пацієнтів зі стабілізацією захворювання. Більш високі концентрації ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1 і ІЛ-6 знайдені у пацієнтів на ММ з резистентністю до ХТ.

**Ключові слова:** множинна мієлома, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини, хіміотерапія.

## Cytokine levels in patients with multiple myeloma at different types of therapy

Y.P. GONCHAROV, S.A. GUSEVA

**Summary.** Before chemotherapy (CT) in patients with multiple myeloma (MM) concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 significantly higher than those of healthy people. In primary MM patients reported an increase in the concentration of TNF- $\alpha$ , and decreased IL-6 compared with those in patients with relapsed disease. In achieving complete and partial remission registered lower concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 compared with those obtained in patients with stable disease. The highest concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 found in patients with MM resistant to chemo-therapy.

**Key words:** multiple myeloma, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor, and chemotherapy.

УДК:616-006-07=616.33

## Карциноїд шлунку. Питання своєчасної комплексної діагностики

І.Г. ДЕНИСЕНКО, М.О. ДРЮК

**Резюме.** Карциноїд відноситься до новоутворень, які рідко зустрічаються. Діагностика їх дуже складна, потребує додаткових інструментальних методів дослідження, часу, глибоких знань та уваги лікаря.

**Ключові слова:** карциноїд шлунку, АПУД-система, езофагогастроскопія, імуногістохімія, карциноїдний синдром.

Карциноїд шлунку це злоякісна пухлина, яка нагадує рак. Карциноїди відносяться до числа новоутворень, що рідко зустрічаються і складають тільки 0,1–0,5% усіх видів пухлин. В 46–75% випадків карциноїди локалізуються в хробаковидному відхвісті, в 20–28% в сліпій та здухвинній кишці і тільки в 2–3% в шлунку [1].

Назву «карциноїд» (типу карциноми) вперше запропонував в 1907 році S. Obendorfer, який помилково вважав, що ці пухлини не метастазують. А.І. Абрикосов (1919) відмітив, що карциноїдні пухлини виходять із глибоких частин ліберкрюнових залоз, занурених в підслизову оболонку. Клітини карциноїду відносять до АПУД-системи (Amine precursore urteke and decarboxylation APUD. Термін визначає вид клітин, з яких утворюються пухлини. АПУД-концепція доказує близький зв'язок між нейронами і ендокринною системою, яку складають біля 40 типів клітин, які мають такі загальні якості, як синтез пептидних гормонів або біологічно активних амінів, виділення гормонів безпосередньо в оточуюче їх середовище, дію на паренхіматозні клітини і судини, що їх оточують. Ці якості свідчать про паракрину дію гормонів [3].