

Эффективность КВЧ-терапии при цитостатической депрессии кроветворения

*Карева Н.П., Поспелова Т.И., Позднякова С.В., Ушакова Г.Ю.,
Шамаева Г.В.*

The efficiency of millimeter-wave resonance therapy in cytotoxic suppression of hemopoiesis

*Kareva N.P., Pospelova T.I., Pozdnyakova S.V., Ushakova G.Yu.,
Shamayeva G.V.*

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

© Карева Н.П., Поспелова Т.И., Позднякова С.В. и др.

Введение

Современная химиотерапия, применяемая в онкогематологии, позволяет не только реально продлить жизнь больным гемобластомами (ГБ), но и во многих случаях добиться полного излечения. Так, общая выживаемость больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ), удельный вес которых в структуре ГБ превышает 50%, колеблется от 3 до 8–10 лет [1, 2], а при лимфоме Ходжкина (ЛХ) безрецидивная 20-летняя выживаемость достигается более чем в 60% случаев [3, 4]. Однако успехи современной терапии гемобластозов лимитируются низкой органоспецифичностью цитостатических препаратов и связанной с этим их высокой общей токсичностью. Побочные эффекты противоопухолевых препаратов являются причиной углубления иммуносупрессии, развития депрессии гемопоэза, лекарственно-индуцированного гепатита и других осложнений, что в итоге приводит к снижению эффективности лечения, а в некоторых случаях — к летальному исходу. В отдаленном периоде ремиссии цитостатическое поражение многих органов и систем служит основой для формирования полиорганной недостаточности, влияющей на качество и продолжительность жизни больных лимфомами [5, 6]. Таким образом, поиск методов адъювантной терапии, эффективно защищающих нормальные ткани от

токсического действия цитостатических препаратов, является актуальной задачей современной онкогематологии и онкологии.

Традиционно для терапии сопровождения используются различные медикаментозные средства, к общим недостаткам которых можно отнести определенную узость терапевтического действия, возможность развития побочных эффектов, а в некоторых случаях — их высокую стоимость [5, 7, 8]. В последнее десятилетие показано, что для снижения побочного действия химио- и лучевой терапии с успехом могут применяться низкоинтенсивные лечебные физические факторы (ФФ), которые, как правило, способны потенцировать противоопухолевый эффект полихимиотерапии (ПХТ) [9]. Среди этих факторов особое место занимает низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) миллиметрового (ММ) диапазона, применяемое в методе КВЧ-терапии. ММ-волны являются эффективным иммуномодулирующим физиотерапевтическим фактором, обеспечивающим тренировку адапционных возможностей и повышение защитных сил организма при отсутствии теплового, так называемого энергетического, действия на ткани, что позволяет достаточно широко использовать КВЧ-терапию в онкологии. Установлено, что КВЧ-излучение не ускоряет опухолевый

рост, не снижает эффективность стандартной схемы лечения онкологических заболеваний и способно уменьшать проявления токсических эффектов противоопухолевой терапии [10, 11, 12]. Исползованию КВЧ-терапии в онкогематологии препятствует отсутствие рандомизированных клинических исследований влияния ММ-волн на переносимость химиотерапии при ГБ и научно обоснованных методик применения данного физического фактора в условиях цитостатического воздействия, наиболее часто осложняющегося депрессией кроветворения.

Для решения вопроса о возможности применения КВЧ-терапии с целью предупреждения и коррекции цитостатического повреждения кроветворной системы при гемобластозах было выполнено клинко-экспериментальное исследование, в котором изучалось влияние ЭМИ КВЧ различной интенсивности на динамику гемограммы, миелограммы на модели цитотоксической миелосупрессии и у больных лимфомами на этапе ПХТ.

Материал и методы

Воздействие ЭМИ КВЧ различной интенсивности осуществлялось с помощью разрешенных к применению в медицинской практике аппаратов КВЧ-МТА и «Стелла-1». Технические параметры: выходная мощность не менее 5–7 мВт и 0,001 мкВт, ППМ ЭМИ на облучаемой поверхности — 10 мВт/см² и 0,002 мкВт/см² соответственно. Во всех случаях применялись излучатели, работающие на частоте 42,19 ГГц (длина волны ЭМИ 7,1 мм).

Экспериментальная часть исследования выполнялась на интактных мышах линии BALB в возрасте 11–12 нед. Методом случайной выборки было сформировано восемь групп животных по 7–8 особей в каждой. Мышам всех групп, кроме 4-й и 8-й, вводили однократно в хвостовую вену препараты, используемые в лечении лимфом по программе СНОР. Дозы препаратов были следующими: циклофосфан 50 мг/кг массы тела, адриамицин 4 мг/кг массы тела, винкристин 0,1 мг/кг массы тела, преднизолон 5 мг/кг массы тела, что составляет примерно четверть их

максимально переносимой дозы. Мыши 1–3-й и 5–7-й групп до введения химиопрепаратов облучались ЭМИ КВЧ по 30 мин в течение 3 дней от аппарата КВЧ-МТА (1-я, 5-я группы) и от аппарата «Стелла-1» (2-я, 6-я группы). После введения цитостатиков КВЧ-воздействие проводилось трехкратно в 1-й и 2-й группах и 6 раз в 5-й и 6-й группах. В 3-й и 7-й группах проводились процедуры плацебо по аналогичной схеме. Группы 4-я и 8-я в период эксперимента содержались в обычных условиях вивария и служили биологическим контролем.

Мыши 1–4-й групп были декапитированы под эфирным наркозом на 4-й день после введения химиопрепаратов, мыши 5–8-й групп — на 10-й день. В момент декапитации осуществлялся забор периферической крови для анализа. Определяли уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови и проводили оценку лейкограммы традиционными гематологическими методами. Оценка миелограммы проводили согласно рекомендациям Е.Д. Гольдберга и соавт. [13].

При проведении клинической части исследования 130 больных с впервые выявленными лимфомами (80 человек с НХЛ и 50 — с ЛХ) наблюдались с момента установления диагноза и начала лечения до окончания периода индукции (консолидации) ремиссии. В подавляющем большинстве случаев (86,5%) у больных НХЛ регистрировались III и IV стадии патологического процесса, 61,8% пациентов с ЛХ имели I и II стадии заболевания, 38,2% — III и IV стадии. Методом рандомизации все больные были распределены на три группы: основную — 70 больных (44 человека с НХЛ и 26 — с ЛХ), получавших ПХТ в сопровождении КВЧ-терапии; группу сравнения — 30 больных (18 человек с НХЛ и 12 — с ЛХ), получавших ПХТ без терапии сопровождения; плацебо — 30 больных (18 человек с НХЛ и 12 — с ЛХ), получавших ПХТ и процедуры, имитировавшие КВЧ-воздействие.

Всем больным химиотерапия проводилась по программам первой линии: СНОР, СНОР для лечения индолентных НХЛ, протоколы СНОР, СНОЕР — для лечения агрессивных НХЛ, схемы СОРР (CVPP), АВВД, ВЕАСОРР — при лимфоме Ходжкина.

Для оценки влияния ЭМИ КВЧ на кроветворную систему в условиях цитостатического воздействия анализировалась гемограмма до начала и по окончании каждого курса ПХТ, исследование миелограммы проводилось до начала периода индукции (консолидации) ремиссии, до и после 3-го курса ПХТ и в ранний период ремиссии.

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0, Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

При проведении эксперимента установлено, что на 4-й день после введения химиопрепаратов у животных 1–3-й групп развивалась лейкопения, анемия, гипоплазия костного мозга с преимущественным сужением эритроидного роста (рис. 1). Выраженность депрессии кроветворения была существенно меньше в группах, где проводилось воздействие ЭМИ КВЧ. Так, в 1-й и 2-й группах количество лейкоцитов снизилось на 33 и 29% по сравнению с контролем (4-я группа), тогда как в группе плацебо — на 63% ($p < 0,01$). Содержание гемоглобина и эритроцитов в этой группе также было достоверно ниже, чем в контроле и 1-й, 2-й группах ($p < 0,05$). Число тромбоцитов на 4-й день опыта было ниже, чем в контроле, во всех группах, но только в группе плацебо это снижение было достоверным.

В костном мозге общее количество миелокариоцитов уменьшилось на 50% у мышей, не облученных ЭМИ КВЧ, и только на 29 и 34% в группах, получавших КВЧ-воздействие ($p < 0,05$) (рис. 1). В наибольшей степени пострадал эритроидный росток: в группе плацебо содержание негемоглобинизированных элементов снизилось на 79%, а гемоглобинсодержащих нормоцитов — на 76% по сравнению с контролем. В 1-й и 2-й группах сужение эритроидного роста было значительно меньшим — доля негемоглобинизированных элементов снизилась на 44 и 55% от контроля, а гемоглобинизированных форм — на 57 и 64% соответственно.

Воздействие ЭМИ КВЧ не только уменьшало степень цитостатической депрессии кроветворения (ЦДК), но и способствовало более быстрому восстановлению гемопоэза. Известно, что гранулоцитарный росток и общая клеточность костного мозга при экспериментальной миелосупрессии, индуцированной антрациклиновыми антибиотиками и алкилирующими препаратами, в основном нормализуются к 10-му дню постцитостатического периода, тогда как восстановление эритроидного ряда наступает в более поздние сроки — не ранее 12-го, а по данным некоторых авторов, к 20–21-му дню после введения химиопрепаратов [14, 15]. В проведенном исследовании такие показатели, как число лейкоцитов в периферической крови и общее число миелокариоцитов, нормализовались у всех животных на 10-й день наблюдения (рис. 2), однако при спонтанном выходе из миелосупрессии соотношение зрелых и незрелых нейтрофильных элементов костного мозга оставалось нарушенным. Повышение костномозгового индекса (КМИ) созревания нейтрофилов до $2,4 \pm 0,42$ против $1,1 \pm 0,08$ в контроле ($p < 0,05$) в группе плацебо свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях регуляции гемопоэза, обусловленных токсическим действием противоопухолевых препаратов на гемопоэз-индуцирующее микроокружение (ГИМ). По мнению Е.Д. Гольдберга и соавт. [15], окончательное восстановление гранулоцитарного ряда происходит после повышения пролиферативной активности прекурсоров в результате кооперации с клетками ГИМ в среднем через 2 нед после введения цитостатиков. Применение ММ-волн устраняло дисбаланс между содержанием зрелых и незрелых клеток нейтрофильного ряда и обеспечивало более полноценный процесс восстановления лейкоцитарного роста уже

к 10-му дню постцитостатического периода (КМИ

В

5-й и 6-й группах $1,5 \pm 0,07$ и $1,3 \pm 0,12$ соответственно), что, по-видимому, связано со способностью ЭМИ КВЧ стимулировать как пролиферацию комитированных прекурсоров, так и их дифференцировку [16, 17].

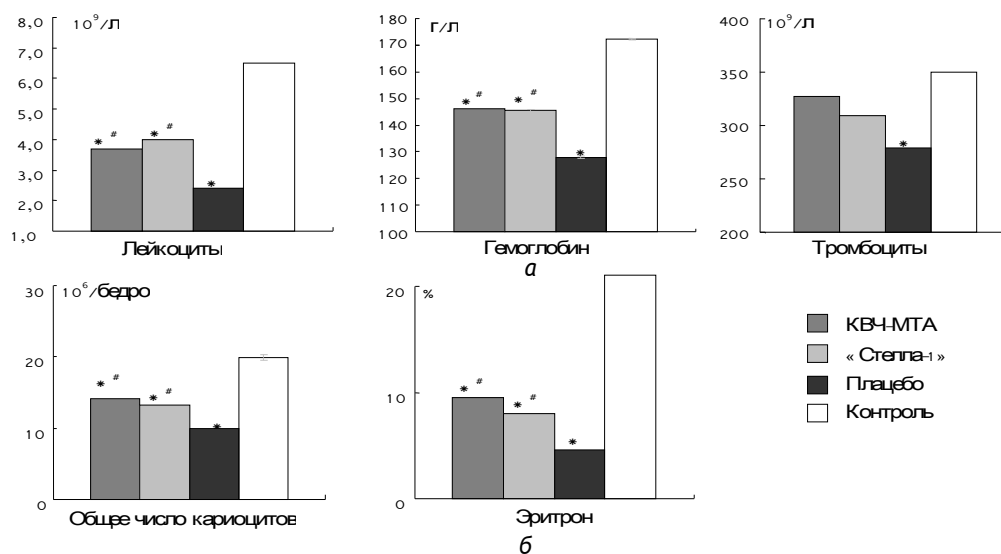


Рис. 1. Показатели периферической крови (а) и миелограммы (б) экспериментальных животных на 4-й день постцитостатического периода:

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с группой плацебо

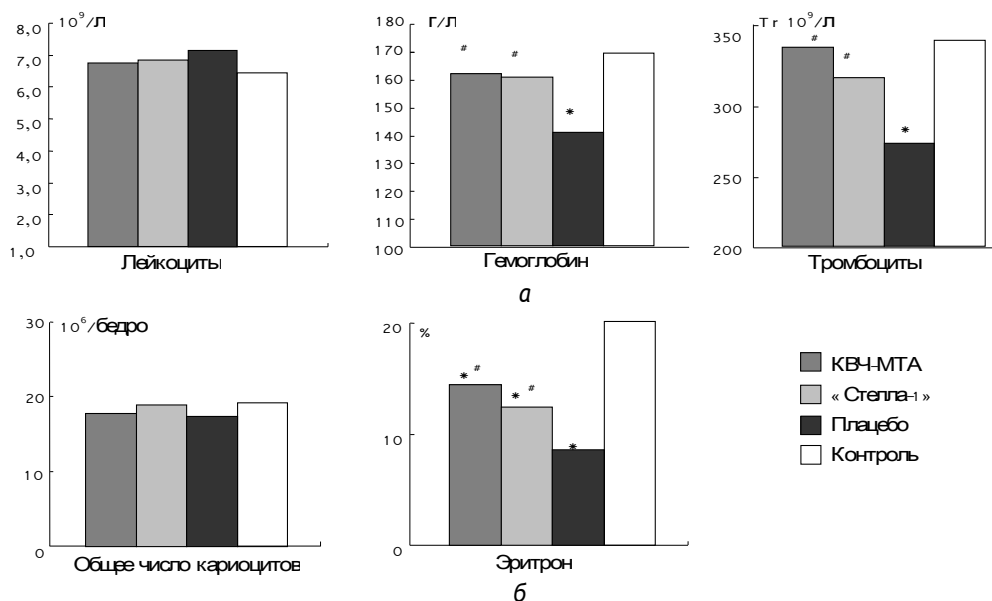


Рис. 2. Показатели периферической крови (а) и миелограммы (б) экспериментальных животных на 10-й день постцитостатического периода:

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с группой плацебо

Под влиянием КВЧ-излучения активизировался процесс репарации эритронов, что выражалось в нормализации содержания эритроцитов и уровня

гемоглобина в периферической крови к 10-му дню постцитостатического периода (рис. 2). В костном мозге к этому сроку количество неге-

моглобинизированных эритроидных элементов увеличилось до значений, сопоставимых с контролем, а общее число эритрокариоцитов было в 1,5–1,8 раза больше, чем у животных, которым противоопухолевые препараты вводились без сопутствующего воздействия ЭМИ КВЧ. Следует отметить, что, несмотря на умеренность токсического повреждения тромбоцитарного ростка, в группе плацебо число тромбоцитов в периферической крови оставалось сниженным и на 10-й день наблюдения. О сохранении тромбоцитопении вплоть до 15-го и даже 20-го дня постцитостатического периода сообщают С.Э. Бармина [18], Е.Д. Гольдберг и соавт. [15]. При использовании ММ-волн количество тромбоцитов в крови уже на 10-й день после введения цитостатиков не отличалось от контрольных значений и, соответственно, было достоверно выше, чем в группе плацебо.

Полученные в эксперименте данные о способности ММ-волн уменьшать степень цитотоксической гипоплазии и активизировать процесс восстановления всех основных ростков гемопоэза (гранулоцитарного, эритроидного, тромбоцитарного) согласуются с результатами исследований Н.Д. Девяткова и соавт. [19], Э.С. Зубенковой [16]. В экспериментальных работах, выполненных авторами, было показано, что при комбинированном действии ММ-волн и противоопухолевых препаратов не только уменьшается дефицит зрелых форм и клеток-предшественников гранулоцитарного и эритроидного рядов, но и не повреждаются стволовые клетки. Основываясь на собственных результатах и данных литературы, можно предположить, что цитопротекторный и стимулирующий эффект ММ-волн реализуется на уровне пролиферирующих морфологически идентифицируемых клеток гемопоэза и популяции стволовых кроветворных клеток, поражение которых вызывают антибиотики антрациклинового ряда и алкилирующие соединения, входящие в программы первой линии химиотерапии лимфом.

В клинической части исследования установлено, что на этапе ПХТ у подавляющего большинства пациентов групп сравнения и плацебо (93,3%) развивались осложнения, среди ко-

торых чаще всего встречалась цитостатическая депрессия кроветворения. Анализ гемограмм на протяжении всего периода индукции (консолидации) ремиссии показал, что лейкопенией осложнялось 45,4% курсов, тромбоцитопенией — 37,9% курсов ПХТ по программам первой линии. Тяжесть цитостатической лейкопении в основном соответствовала 2-й и 3-й степени, тромбоцитопении — 1-й степени гематологической токсичности. На фоне сниженного уровня гемоглобина проводилось 63,1% курсов терапии индукции, т.е. признаки угнетения эритропоэза встречались чаще других проявлений миелодепрессии, что согласуется с данными других авторов о частоте анемии у больных лимфомами [20]. В отличие от лейкопении и тромбоцитопении, ведущей причиной которых в период индукции ремиссии является действие цитостатических препаратов на костный мозг, этиопатогенез анемического синдрома при лимфомах более сложен. При гемобластозах, как и при других онкологических заболеваниях, развитие анемии обусловлено самим опухолевым процессом, а химио- и лучевая терапия служат дополнительными факторами, способствующими угнетению красного ростка и сокращению жизни эритроцита [21, 22]. В данном исследовании еще до начала лечения анемия регистрировалась у 54,0% больных лимфомами. Структура анемии по степени тяжести была следующей: легкая степень — 65,7, средняя — 18,6, тяжелая — 15,7% случаев. Регулярно проводимые циклы химиотерапии способствовали повышению частоты анемического синдрома, но не его утяжелению. На фоне терапии индукции снижение гемоглобина соответствовало анемии легкой степени в 87,7% случаев, средней степени — в 11,4% и лишь в 0,9% — тяжелой анемии.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев ЦДК, развивающаяся при проведении химиотерапии по программам первой линии, характеризуется слабой и умеренной степенью выраженности. По-видимому, этим объясняется тот факт, что данное осложнение служило причиной нарушения протокола терапии индукции лишь в том случае, если регистрировалось не реже чем во время 3–4

курсов ПХТ. Лейкопения, тромбоцитопения или анемия, встречающиеся во время 1–2 курсов ПХТ, не отражались на плановых сроках лечения больных. Доля пациентов, у которых не менее 3–4 курсов ПХТ осложнялись лейкопенией, составила 41,7 %, тромбоцитопенией — 35,0%, анемией — 60%.

Применение КВЧ-терапии в качестве адъювантного метода лечения обеспечило снижение частоты осложнений химиотерапии лимфом и увеличение с 6,7 до 22,9% ($p < 0,05$) доли пациентов, у которых на протяжении всего периода индукции ремиссии не проявлялись побочные эффекты цитостатических препаратов. Доля больных, у которых регистрировались те или иные осложнения ПХТ, соответственно, уменьшилась с 93,3 до 77,1% ($p < 0,05$), в 2,2 раза реже, чем в группе сравнения, развивалось несколько побочных эффектов у одного и того же пациента ($p < 0,05$).

Под влиянием ММ-волн существенно снизилась частота цитостатической депрессии кроветворения: лейкопения и тромбоцитопения ни разу не регистрировались в течение всего периода индукции ремиссии у 42,8 и 72,9% больных, получавших воздействие ЭМИ КВЧ, тогда как в отсутствие терапии сопровождения — только у 23,3 ($p < 0,05$) и 31,7% ($p < 0,001$) пациентов соответственно (рис. 3). Удельный вес курсов индукционной терапии, протекавших с цитотоксической лейкопенией и тромбоцитопенией, в основной группе составил 32,7 и 12,1%, что в 1,4 и 3,2 раза меньше, чем в группах сравнения и плацебо ($p < 0,01$). Доля пациентов, у которых лейкопения регистрировалась не реже чем во время 3–4 курсов ПХТ, т.е. могла привести к нарушению протокола лечения, сократилась под влиянием ЭМИ КВЧ в 2 раза (21,4 против 41,7% в группе сравнения и плацебо, $p < 0,05$).

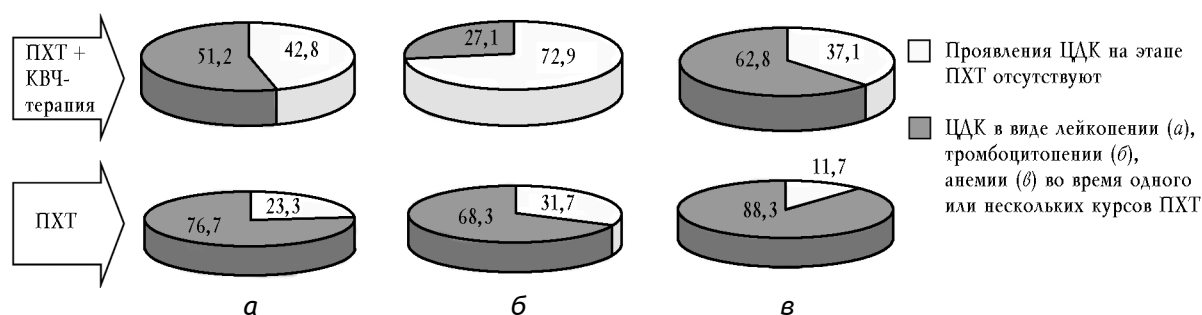


Рис. 3. Распределение больных без цитостатической гипоплазии лейкоцитарной (а), тромбоцитарной (б), эритроцитарной (в) клеточной линии

в зависимости от применения КВЧ-терапии в период индукции (консолидации) ремиссии

Доля курсов ПХТ, проводившихся на фоне сниженного гемоглобина, в условиях воздействия ЭМИ КВЧ уменьшилась с 63,1 до 36,7% ($p < 0,01$). Стойкий анемический синдром, влияющий на течение заболевания и переносимость химиотерапии, регистрировался у 34,1% пациентов, получавших ПХТ в сопровождении КВЧ-терапии, и у 60,0% в группе сравнения ($p < 0,01$). Снижение частоты анемии в основной группе сопровождалось существенной положительной динамикой показателей красной крови к середине периода индукции ремиссии. По отношению к периоду до начала лечения уровень гемоглобина повысился на 10 г/л (с $(117,6 \pm 3,10)$ до $(127,6 \pm 2,10)$ г/л; $p < 0,01$), ко-

личество эритроцитов увеличилось на $0,31 \cdot 10^{12}/л$ (с $(3,71 \pm 0,064)$ до $(4,02 \pm 0,064) \cdot 10^{12}/л$; $p < 0,01$).

В группах сравнения и плацебо прирост гемоглобина к середине периода индукции ремиссии составил всего лишь 4,3 г/л, эритроцитов — $0,11 \cdot 10^{12}/л$, в результате появились достоверные различия с величиной показателей красной крови в основной группе, отсутствовавшие до начала лечения.

Результаты исследования согласуются с данными С.Д. Плетнёва и соавт. [11], показавших, что использование ММ-волн во время химиотерапии больных раком молочной железы

приводит к снижению частоты цитостатической лейкопении и уменьшению потребности в кровезаменителях. По мнению авторов, стабильность кроветворной системы после первых процедур КВЧ-терапии обеспечивается выбросом резервной крови из депо, а на 4–5-е сут воздействия — за счет активизации костного мозга.

При анализе динамики миелограммы у больных неходжкинскими лимфомами также были получены данные, указывающие на стимулирующее влияние КВЧ-излучения с длиной волны 7,1 мм на костномозговое кроветворение. К середине периода индукции ремиссии в состоянии костного мозга больных НХЛ произошли ожидаемые положительные изменения, обусловленные регрессом опухолевого процесса под влиянием ПХТ. Во всех группах (основной, сравнения и плацебо) существенно сократилась доля больных с гипоклеточным костным мозгом, сужение эритроидного ряда регистрировалось у одной трети больных, а не в половине случаев, как до начала лечения, процентное содержание лимфоидных элементов снизилось до нормального уровня, значительно уменьшилось количество атипичных лимфоидных клеток. В то же время динамика некоторых показателей миелограммы свидетельствовала о том, что процессы восстановления нормального гемопоэза протекают более активно при условии проведения ПХТ совместно с воздействием ЭМИ КВЧ. Так, после 3–4 курсов ПХТ в основной группе общее число миелокариоцитов составило $(69,5 \pm 3,22) \cdot 10^9/\text{л}$, тогда как в группах сравнения и плацебо — $(58,2 \pm 4,11) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), содержание клеток эритроидного ряда по отношению к периоду до начала лечения возросло на 47,7 и 23,4% соответственно ($p < 0,05$). Активирующее действие ЭМИ КВЧ на эритроидный ряд привело к нормализации такого показателя, как лейкоэритробластическое соотношение $(3,7 \pm 0,62)$. В группе сравнения величина данного показателя была достоверно больше $(5,9 \pm 0,78, p < 0,05)$ и отражала сохраняющееся нарушение баланса между белым и красным ростками кроветворения.

Снижение частоты цитостатической депрессии кроветворения, оптимизация динамики по-

казателей периферической крови и миелограммы в основной группе свидетельствуют об уменьшении гематологической токсичности противоопухолевых препаратов под влиянием ЭМИ КВЧ. Как и в экспериментальной части исследования, КВЧ-терапия в качестве метода сопровождения оказывала цитопротекторное и активирующее действие в первую очередь на эритроидный и мегакариоцитарный ряд, и несколько в меньшей степени — на гранулоцитарный.

В то же время применение КВЧ-терапии у больных лимфомами с уже развившейся цитостатической лейкопенией показало достаточно высокую эффективность ММ-волн при лечении данного осложнения. Было проанализировано 198 случаев ЦДК у 88 больных (65 человек с НХЛ и 23 — с ЛХ), получавших ПХТ по поводу впервые выявленной лимфомы или рецидива заболевания. Критерием включения в группу обследования служило снижение уровня лейкоцитов менее $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ накануне плановой даты начала очередного курса химиотерапии, что являлось причиной отсрочки последнего. Выраженность лейкопении соответствовала 2-й степени гематологической токсичности у 53,0% больных (лейкоциты $2,0\text{--}2,9 \cdot 10^9/\text{л}$), 3-й

степени — у 45,5% ($1,0\text{--}1,90 \cdot 10^9/\text{л}$), а в 1,5% случаев — 4-й степени (менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$). В исследование не включались случаи тяжелой нейтропении (менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$).

В 132 случаях у 53 больных (40 человек с НХЛ и 13 — с ЛХ) для активации лейкопоэза применялась КВЧ-терапия (группа наблюдения). В 66 случаях у 35 пациентов (25 человек с НХЛ и 10 — с ЛХ) проводилась имитация процедур КВЧ-терапии (группа сравнения). В группе наблюдения пациенты получали воздействие ЭМИ КВЧ ежедневно, начиная со дня регистрации лейкопении. Число процедур КВЧ-терапии колебалось от 3 до 10 в зависимости от динамики количества лейкоцитов в периферической крови (в среднем $4,8 \pm 0,41$). Повышение числа лейкоцитов до $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и более служило показанием к началу курса ПХТ и прекращению воздействия ММ-волнами.

В группе сравнения процесс восстановления числа лейкоцитов до уровня, позволяющего проводить химиотерапию, происходил спонтанно на фоне имитации КВЧ-воздействия (таблица).

Под влиянием ЭМИ КВЧ темпы ежедневного прироста числа лейкоцитов возросли в 2,3 раза, медиана продолжительности лейкопении сократилась в 1,8 раза, поэтому не произошло существенного удлинения межкурсовых интервалов и, соответственно, нарушения протоколов лечения. ММ-волны не только стимулировали восстановление числа лейкоцитов до уровня, позволяющего проводить очередной курс ПХТ, но и способствовали поддержанию их нормального количества в период этого курса. Эффект КВЧ-воздействия сохранялся в последующий межкурсовой промежуток, благодаря чему повторное развитие лейкопении наблюдалось у больных, получавших КВЧ-терапию, значительно реже, чем у пациентов группы сравнения, в которой восстановление лейкоцитов происходило спонтанно (36,2 и 65,2% соответственно, $p < 0,01$) (таблица).

Следует отметить, что в настоящее время для медикаментозной коррекции токсической нейтропении эффективно используются лишь колониестимулирующие факторы (КСФ), однако к их применению существуют достаточно строгие показания, прежде всего степень тяжести депрессии кроветворения [7]. ЦДК, развивающаяся при лечении лимфом по программам первой линии, характеризуется умеренной выраженностью, что ограничивает применение КСФ. Такие средства, как нуклеинат натрия, пентоксил, метилурацил, при цитостатической лейкопении недостаточно эффективны и, кроме того, могут усугублять опустошение костномозговой ткани [23, 24]. Таким образом, КВЧ-терапия может стать методом выбора при лечении ЦДК с нарушением гранулоцитопоэза 2-й и 3-й степени.

Динамика числа лейкоцитов у больных с цитостатической лейкопенией под влиянием ЭМИ КВЧ

Показатель	Группа наблюдения ($n = 132$)	Группа сравнения ($n = 66$)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, исходные зна-		

чения (до начала КВЧ-терапии)	$2,12 \pm 0,047$	$2,21 \pm 0,064$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, в день начала курса ПХТ (после курса КВЧ-терапии)	$3,82 \pm 0,104^*$	$3,32 \pm 0,093$
Длительность периода восстановления числа лейкоцитов, дни	$6,3 \pm 0,47^{**}$	$11,4 \pm 1,16$
Прирост числа лейкоцитов в день, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,347 \pm 0,0301^{**}$	$0,152 \pm 0,0181$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, после курса ПХТ	$3,53 \pm 0,110^{**}$	$2,47 \pm 0,160$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, перед следующим курсом ПХТ	$3,44 \pm 0,198^*$	$2,93 \pm 0,123$
Длительность лейкопении в межкурсовой промежуток, дни	$9,2 \pm 0,97^{**}$	$17,2 \pm 1,19$

Примечание. n — число курсов ПХТ, осложненных лейкопенией; * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать КВЧ-терапию в качестве перспективного метода сопровождения, способствующего снижению гематологической токсичности противоопухолевых препаратов и коррекции цитостатического повреждения костного мозга и периферической крови у больных лимфомами в период индукции (консолидации) ремиссии.

Литература

1. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Современ. онкология. Экстра-вып. 2002. С. 15—19.
2. Hennessy B., Hanraban E., Daly P. Non-Hodgkin's lymphoma; an update // Lancet. 2004. V. 5. P. 341—353.
3. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 46 с.
4. Brandt L., Kimby E., Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in Hodgkin's disease // Acta. Oncol. 2001. V. 40. P. 185—197.
5. Поддубная И.В., Орел Н.Ф., Смирнова Н.Б., Егоров Г.Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии и борьба с ними // Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. С. 336—359.
6. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / М.И. Лосева, Т.И. Поспелова, Г.С. Солдатов и др. Новосибирск, 2005. 364 с.
7. Птушкин В.В. Лечение и профилактика осложнений химиолучевой терапии у больных лимфомами // Практик. онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 223—230.
8. Andreassen C., Grau C., Lindergaard J. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy //

- Semin. Radial. Oncol. 2003. V. 13. P. 62—72.
9. Улащик В.С. Состояние и перспективы использования лечебных и физических факторов в онкологии // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры. 2004. № 4. С. 50—53.
10. Соколов В.В., Кабисов Р.К., Поддубный Б.К., Барчук А.С. Новые физические методы в лечении злокачественных заболеваний основных локализаций // Рос. онкол. журн. 1996. № 3. С. 35—41.
11. Плетнёв С.Д. Применение КВЧ-излучения у онкологических больных с целью снятия интоксикации и системных физиологических отклонений в процессе лекарственной противоопухолевой терапии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2000. № 3 (19). С. 8—10.
12. Теппоне М.В., Авакян Р.С. Крайне высокочастотная (КВЧ) терапия в онкологии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2003. № 1 (29). С. 3—19.
13. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры тканей в гематологии. Томск, 1992. 264 С.
14. Дыгай А.М., Жданов В.В., Минакова М.Ю., Гольдберг Е.Д. Участие гуморальных факторов в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. Т. 124. № 8. С. 161—165.
15. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: STT, 2000. 148 С.
16. Зубенкова Э.С. Кроветворение и КВЧ-терапия // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. междунар. симп. М.: ИРЭ АН СССР, 1991. Т. 2. С. 345—351.
17. Игнашова Л.П., Галкин В.В., Голант М.Б. и др. Влияние миллиметрового излучения низкой интенсивности на репопуляционный потенциал стволовых кроветворных клеток // Миллиметровые волны в медицине: Сб. ст. / Под ред. Н.Д. Девяткова, О.В. Бецкого. М.: ИРЭ АН СССР, 1991. Т. 1. С. 201—205.
18. Бармина С.Э. Коррекция гематоксического действия противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда с помощью природных антиоксидантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1990. 17 С.
19. Девятков Н.Д., Зубенкова Э.С., Севастьянова Л.А., Голант М.Б. Исследование возможности использования миллиметровых излучений в комбинации с цитостатическими препаратами для обеспечения выживаемости животных при гипопластических состояниях костного мозга // Медико-биологические аспекты миллиметрового излучения: Сб. науч. работ / Под ред. акад. Н.Д. Девяткова. М.: ИРЭ АН СССР, 1987. С. 61—65.
20. Ludwig H., Fritz E. Anemia in cancer patients // Semin. Oncol. 1998. V. 25. P. 2—6.
21. Coiffer B., Guastalla J., Pujade-Lauraine E., Bastit P. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey // Eur. J. Cancer. 2001. V. 37. P. 1617—1623.
22. Waters J., O'Brien M., Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 601—603.
23. Гершанович М.Л. Основные принципы лечения неходжкинских лимфом // Практик. онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 185—193.
24. Сакаева Д.Д. Нейтропения при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей и методы ее коррекции // Гематология и трансфузиология. 2003. Т. 48. № 5. С. 41—48.