

Снижение токсического действия противоопухолевых препаратов под влиянием КВЧ-терапии у больных лимфомами

Н.П. Карева¹, Т.И. Поспелова¹, Г.В. Шамаева², Л.М. Маслова²

¹ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)

²МУЗ «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск)

В статье представлены результаты использования КВЧ-терапии в качестве метода адъювантного лечения больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) с целью профилактики и уменьшения выраженности ранних осложнений полихимиотерапии (ПХТ). Показано, что на фоне применения электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) в 3,3 раза увеличивается доля пациентов, у которых на протяжении всего периода индукции-консолидации ремиссии не проявляются побочные эффекты цитостатических препаратов. Достоверно реже регистрируются цитостатическая лейкопения и тромбоцитопения (21,4 и 7,1 %, в группе сравнения – 41,7 и 35,0 %, $p < 0,05$), токсико-медикаментозное поражение печени (22,9 и 43,2 % соответственно, $p < 0,05$).

Ключевые слова: КВЧ-терапия, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, осложнения химиотерапии

Карева Нина Петровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры восстановительной медицины с курсами физиотерапии, курортологии и лечебной физкультуры ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 225-37-76

Поспелова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гематологии и трансфузиологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 279-94-06

Шамаева Галина Васильевна – кандидат медицинских наук, врач-гематолог МУЗ «Городская клиническая больница № 2», контактный телефон: (383) 279-94-06

Маслова Людмила Михайловна – врач-гематолог, заведующая городским гематологическим консультативным центром, контактный телефон: (383) 279-94-06

Современная химиотерапия, применяемая в онкогематологии, позволяет не только реально продлить жизнь больным гемобластозами (ГБ), но и во многих случаях добиться полного излечения. Однако высокая общая токсичность противоопухолевых препаратов приводит к развитию многочисленных осложнений, снижающих эффективность лечебных мероприятий и качество жизни больных не только во время индукции ремиссии, но и в отдаленный период [2, 5, 6]. В последнее десятилетие показано, что для снижения побочного действия цитостатиков с успехом могут применяться низкоинтенсивные лечебные физические факторы (ФФ), которые, как правило, способны потенцировать противоопухолевый эффект химио- и лучевой терапии [4]. Среди этих факторов особое место занимает низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) миллиметрового (ММ) диапазона, применяемое в методе КВЧ-терапии. Миллиметровые волны являются эффективным иммуномодулирующим ФФ, обеспечивающим тренировку адаптационных возможностей и повышение защитных сил организма при отсутствии теплового, так называемого «энергетического», действия на ткани, что позволяет достаточно широко использовать КВЧ-терапию в онкологии. В экспериментальных исследованиях было выявлено цитопротекторное действие ЭМИ КВЧ в отношении клеток костного мозга. Так, у животных, которым вводились в полуметаллических дозах циклофосфан, винкристин, широко используемые в лечении гемобластозов, под влиянием миллиметровых волн уменьшалась степень цитостатической депрессии гемопоэза и происходило более полное и быстрое восстановление кроветворной системы [1, 3].

Для решения вопроса о возможности применения КВЧ-терапии с целью предупреждения и коррекции осложнений полихимиотерапии (ПХТ) у больных гемобластозами было выполнено клиническое исследование, в котором изучалось влияние ЭМИ КВЧ на динамику клинической картины и данных лабораторно-инструментальных методов обследования у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) на этапе индукции-консолидации ремиссии.

Материал и методы. Обследовано 130 больных с впервые выявленными лимфомами (80 чел. с НХЛ и 50 – с ЛХ). Все обследованные наблюдались с момента установления диагноза и начала курсовой полихимиотерапии (ПХТ) до окончания периода индукции-консолидации ремиссии, продолжавшегося в среднем $6,2 \pm 0,41$ месяцев. Методом рандомизации были сформированы 2 группы: основная – 70 больных (44 чел. с НХЛ и 26 чел. с ЛХ), получавших ПХТ в сопровождении КВЧ-терапии; и группа сравнения – 60 больных (36 чел. с НХЛ и 24 чел. с ЛХ), получавших ПХТ без терапии сопровождения. Всем больным химиотерапия проводилась по программам I линии: протоколы СОР, СНОР для лечения индолентных НХЛ, СНОР, СНОЕР – для лечения агрессивных НХЛ, схемы СОРР (СVРР), АВВД, ВЕАСОРР – при лимфоме Ходжкина. За период наблюдения каждый больной ЛХ получил в среднем $5,9 \pm 0,73$ курсов химиотерапии, неходжкинскими лимфомами – $5,5 \pm 0,47$.

КВЧ-терапия назначалась в основной группе одновременно с ПХТ, начиная с первого-второго курса индукции-консолидации ремиссии. Воздействие ЭМИ КВЧ осуществлялось с помощью разрешенных к применению в медицинской практике аппаратов «КВЧ-МТА» и «Стелла-1». Во всех случаях применялись излучатели, работающие на частоте 42,19 ГГц (длина волны ЭМИ 7,1 мм). Длительность процедуры составляла 30 минут, один курс воздействия включал от 3 до 10 процедур, в среднем в период индукции-консолидации ремиссии каждый пациент получил $5,7 \pm 0,14$ курсов КВЧ-терапии.

Для оценки влияния ЭМИ КВЧ на клинико-лабораторные показатели у больных лимфомами в условиях цитостатического воздействия обследование проводилось до начала курсовой химиотерапии, до и после 3-го курса ПХТ и в ранний период ремиссии. На каждом этапе обследования использовались клинические и лабораторные методы (гемограмма, биохимические тесты), исследовался антиоксидантный статус и цитокиновый профиль.

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

Результаты и их обсуждение. Анализ статистической обработки данных, полученных при изучении динамики клинико-гематологических показателей у больных лимфомами, показал, что в группе сравнения у 93,3% обследованных противоопухолевая терапия осложнялась побочными эффектами. Наиболее часто регистрировались цитотоксическая депрессия кроветворения (ЦДК) I и II степени, манифестирующая лейкопенией (41,7 %), анемией (60,0 %), тромбоцитопенией (35,0 %) не реже, чем во время 3–4 курсов ПХТ, токсико-медикаментозное поражение печени (43,3 %) и диспепсический синдром (25,0 %), причем у 35,0 % пациентов за период индукции ремиссии зафиксировано от 2 до 4 осложнений ПХТ.

Применение КВЧ-терапии в качестве адъювантного метода лечения обеспечило снижение частоты осложнений химиотерапии лимфом и увеличение до 22,9% доли пациентов, у которых на протяжении всего периода индукции ремиссии не проявлялись побочные эффекты цитостатических препаратов (в группе сравнения – 6,7%, $p < 0,05$). Доля больных, у которых регистрировались те или иные осложнения ПХТ, соответственно, уменьшилась с 93,3 до 77,1% ($p < 0,05$), в 2,2раза 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 ЦДК: 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 (рисунок). Доля пациентов, у которых лейкопения регистрировалась не реже, чем во время 3–4-х курсов ПХТ, что могло привести к нарушению протокола лечения, сократилась под влиянием ЭМИ КВЧ в 2 раза (21,4% против 41,7% в группе сравнения, $p < 0,05$).

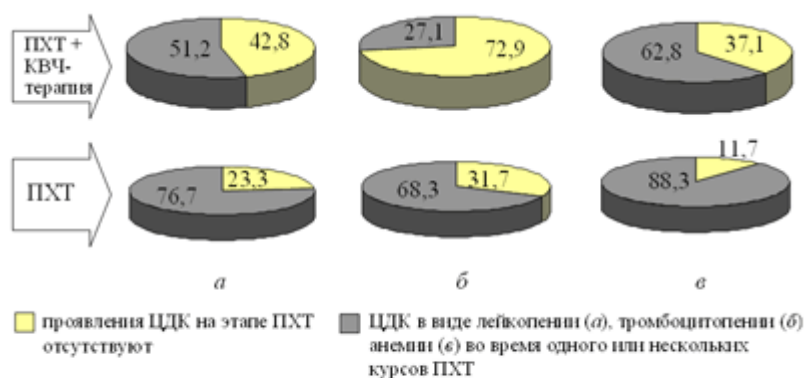


Рис. 1. Распределение больных без цитостатической гипоплазии лейкоцитарной (а), тромбоцитарной (б), эритроцитарной (в) клеточной линии в зависимости от применения КВЧ-терапии в период индукции-консолидации ремиссии

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 ($p<0,01$). Следует отметить, что еще до начала лечения у 54,0% обследованных регистрировалась анемия преимущественно легкой и средней степени тяжести, обусловленная самим опухолевым процессом. Снижение частоты анемии под влиянием ЭМИ КВЧ сопровождалось существенной положительной динамикой показателей красной крови. Уровень гемоглобина у пациентов основной группы повысился к середине периода индукции ремиссии по отношению к периоду до начала лечения на 10 г/л (с $117,6\pm 3,10$ до $127,6\pm 2,10$ г/л, $p<0,01$), количество 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 группе сравнения 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.

Снижение частоты цитостатической депрессии кроветворения и оптимизация показателей периферической крови в основной группе свидетельствуют об уменьшении гематологической токсичности противоопухолевых препаратов под влиянием ЭМИ КВЧ.

Использование КВЧ-терапии как метода сопровождения привело к уменьшению гепатотоксичности противоопухолевых препаратов. Известно, что при гемобластозах печень подвержена действию продуктов эндогенной интоксикации, образующихся как вследствие самого опухолевого процесса, так и в результате действия цитостатических препаратов. Еще до начала лечения функция печени страдала у 36,2% первичных больных лимфомами, что согласуется с данными других авторов [2]. Признаки гепатодепрессии и мезенхимального воспаления выявлялись у 19,0 и 14,3% пациентов, цитолиза и холестаза – у 5,7 и 10,2% соответственно. На этапе ПХТ в группе сравнения, несмотря на регресс опухолевого процесса и, соответственно, уменьшение специфического поражения печеночной ткани, доля больных с биохимическими признаками нарушения функции органа возросла до 43,4% за счет резкого увеличения – в 3,8 раза – числа пациентов с синдромом цитолиза (табл. 1).

Таблица 1

Характер отклонений биохимических тестов	До лечения (n = 130)		После 3-го курса ПХТ			
			Группа сравнения (n = 60)		Основная группа (n = 70)	
	1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипопротеинемия	25	19,2	8	13,3	5	7,1*
Гипоальбуминемия	21	16,2	7	11,7	2	2,9*
Повышение тимоловой пробы	19	14,6	5	8,3	2	2,9*
Гиперферментемия (АсАТ, АлАТ)	8	6,1	14	23,3** $p_{2-3} < 0,01$	4	5,7 $p_{3-2} < 0,01$
Повышение уровня ЛДГ	10	11,9	2	5,3	3	6,4
Повышение уровня ЩФ	10	10,2	3	6,8	3	5,9
Гипербилирубинемия	12	9,2	6	10,0 $p_{2-3} < 0,05$	2	2,9*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сопоставлении с периодом до начала лечения

В основной группе, в которой химиотерапия проводилась на фоне КВЧ-терапии, удельный вес больных с признаками токсического повреждения печени уменьшился с 36,2 до 22,2% ($p < 0,05$). Гепатопротекторный эффект ЭМИ КВЧ заключался, прежде всего, в предупреждении прогрессирования синдрома цитолиза, который относится к основным проявлениям печеночной токсичности цитостатических средств и других ксенобиотиков. Кроме того, под влиянием ММ-волн к середине периода индукции-консолидации ремиссии достоверно уменьшилась доля больных с гипопроотеинемией, гипоальбуминемией и гипербилирубинемией, повышенной тимоловой пробой.

Осложнения ПХТ влияли на субъективное состояние пациентов, о чем свидетельствовал характер динамики частоты жалоб. К середине периода индукции ремиссии больные, получавшие воздействие ЭМИ КВЧ, предъявляли значительно меньше жалоб, чем пациенты, которым лечение цитостатическими препаратами проводилась без терапии «поддержки». Так, жалобы на слабость и повышенную утомляемость предъявляли 58,0 и 66,0 % больных в группе сравнения, тогда как в основной группе они регистрировались только у 27,1 и 34,5% ($p < 0,01$). На фоне КВЧ-терапии пациентов достоверно реже, чем до начала лечения, беспокоила одышка (11,4 и 30,8 %, $p < 0,05$) и головокружение (2,9 и 16,2%, $p < 0,05$), в 1,5–2 раза сократилась частота жалоб на снижение аппетита, головные боли, расстройства сна, боли в области сердца, сердцебиение. В группе сравнения все перечисленные жалобы, за исключением жалоб на головные боли, встречались фактически с той же частотой, что и до лечения, и даже несколько чаще. Боли в животе и тошнота, индуцированные противоопухолевым лечением, развивались у больных, получавших КВЧ-терапию, в 2–3 раза реже, чем у пациентов, которым химиотерапия проводилась без КВЧ-воздействия.

Таким образом, включение КВЧ-терапии на первом–втором курсе индукции ремиссии в комплексное лечение больных лимфомами достоверно снижает частоту таких осложнений, как цитостатическая депрессия кроветворения, токсическое поражение печени, способствует коррекции исходного анемического синдрома и улучшению субъективного состояния пациентов. Под влиянием ЭМИ КВЧ существенно увеличивается доля больных, у которых не регистрируются ранние осложнения ПХТ.

Полученные данные позволяют рассматривать КВЧ-терапию в качестве перспективного метода сопровождения, применяемого в условиях проведения химиотерапии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом по программам первой линии.

Список литературы

1. Зубенкова Э. С. Кроветворение и КВЧ-терапия / Э. С. Зубенкова // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине : сб. докл. междунар. симп. – М. : ИРЭ АН СССР, 1991. – Т. 2. – С. 345–351.
2. Лосева М. И. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / М. И. Лосева, Т. И. Пospelова, Г. С. Солдатова [и др.]. – Новосибирск : ИПП «Art-Avenue», 2005. – 364 с.
3. Теппоне М. В. Крайне высокочастотная (КВЧ) терапия в онкологии / М. В. Теппоне, Р. С. Авакян // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. – № 1 (29). – С. 3–19.

4. Улащик В. С. Состояние и перспективы использования лечебных физических и факторов в онкологии / В. С. Улащик // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2004. – № 4. – С. 50–53.

5. Coiffer B. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy : results of a retrospective survey / B. Coiffer [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1617–1623.

6. Hennessy B. Non-Hodgkin's lymphoma; an update / B. Hennessy, E. Hanraban, P. Daly // Lancet. – 2004. – Vol. 5. – P. 341–353.

REDUCTION OF ANTITUMORAL DRUGS TOXIC ACTION UNDER THE INFLUENCE OF EHF-THERAPY IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

N.P. Kareva¹, T.I. Pospelova¹, V.G. Shamaeva², L.M. Maslova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

²City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk

The results of EHF-therapy employment as the adjuvant treatment of patients with Hodgkin's lymphoma (HL) and non-Hodgkin's one (NHL) to prevent and reduce the evidence of polychemotherapy (PCT) complications are presented in this paper. The usage of electromagnetic radiation of extremely high frequency (EHF) is shown to increase the number of patients without side effects from cytostatic drugs by 3.3 during the whole period of remission induction-consolidation. Cytostatic leucopenia and thrombocytopenia (21.4 and 7.1%, in the group of comparison – 41.7 and 35.0%, $p < 0.05$), toxicomedicational hepatic damage (22.9 and 43.2% respectively, $p < 0.05$) are recorded significantly less commonly.

Keywords: EHF-therapy, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy complications

About authors:

Kareva Nina Petrovna – Doctor of Medicine, assistant professor of the department of restorative medicine with the course of physiotherapy, balneology and therapeutic physical training of Novosibirsk state medical university, tel. number: (383) 225-37-76

Pospelova Tatyana Ivanovna – Doctor of Medicine, professor, the head of the department of hematology and transfusiology of the medical faculty of Novosibirsk state medical university, tel. number: (383) 279-94-06

Shamaeva Galina Vasilyevna – Master of Medicine, hematologist of the City clinival hospital № 2, tel. number: (383) 279-94-06

Maslova Ludmila Mikhailovna – hematologist, the head of the city hematologic consultative center, tel. number: (383) 279-94-06

List of the Literature:

1. Zubenkova E.S. Hematosis and EHF-therapy /E.S.Zubenkova // Electromagnetic waves of nonheat intensity in medicine: Book of reports of the international symposium. - M.: IRE AN SSSR, 1991. – Vol.2. – P.345-351.
2. Loseva M.I. Distant results of hemablastosis antitumotal therapy / M.I.Loseva, T.I.Pospelova, G.S.Soldatova [et al.]. – Novosibirsk: IPP “Art-Avenue”, 2005. 364p.
3. Teppone m.V. Extremely high frequency (EHF) therapy in oncology / M.V.Tappone, R.S.Avakyan // Electromagnetic waves in biology and medicine. – 2003. - № 1 (29). – P. 3-19.
4. Ulashik V.S. Condition and prospects of therapeutical and physical methods in oncology / V.S.Ulashik // Problems of balneology, physiotherapy and therapeutic physical training. – 2004. – № 4. – P.50-53.
5. Coiffer B. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a retrospective survey / B.Coiffer [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol.37. – P. 1617-1623.
6. Hennessy B. Non-Hodgkin’s lymphoma; an update / B.Hennessy, E. Hanraban, P.Daly // Lancet. – 2004. – Vol.5 – P.341-353.