

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная  
медицинская академия последипломного образования»  
Министерства здравоохранения и социального развития РФ  
ГУЗ «Областной онкологический диспансер»

***В.И. ГОРБАЧЁВ, Д.Д. МОРИКОВ***

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ  
ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ  
В ЛЕЧЕНИИ  
ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ  
МИЕЛОДЕПРЕССИИ**

Монография

Иркутск  
2012

УДК 616.155.394-08:616.11-006.6

ББК 55.696.9+53.5,3

Г67

Утверждено Методическим советом ГБОУ ДПО ИГМАПО 13.10.11

**Рецензенты:**

Ю.С. Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»

А. Н. Плеханов – д-р мед. наук, профессор, главный врач Отделенческой клинической больницы на станции Улан-Удэ ОАО «Российские железные дороги», зав. кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета БГУ

**Горбачёв, В.И.**

**Г67** Экстракорпоральная фармакокоррекция в лечении цитотоксической миелодепрессии: монография /В.И. Горбачёв, Д.Д. Мориков. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 132с.  
ISBN 978-5-89786-153-8

В монографии обобщены современные представления о нормальном лейкопоэзе и патологической миелодепрессии, возникающей под воздействием химиолучевой терапии в онкологии. Представлены результаты изучения фармакокинетики эссенциала Н при проведении экстракорпоральной фармакокоррекции по разработанной технологии с учётом времени оптимальной экспозиции клеточной массы с эссенциале Н при интенсивной терапии лейкопении после химиотерапии. Определены показания к выполнению данного метода лечения при адьюvantной терапии у больных раком яичника. Доказана эффективность методики, которая позволяет улучшить результаты лечения: ускорить восстановление лабораторных показателей, сократить сроки лечения. Изучена экономическая эффективность экстракорпоральной фармакокоррекции со снижением стоимости лечения одной больной и уменьшения коэффициента «затраты-эффективность» на один случай эффективного лечения.

Книга предназначена для врачей анестезиологов-реаниматологов, онкологов, гематологов, фармакологов.

**УДК 616.155.394-08:616.11-006.6  
ББК 55.696.9+53.5,3**

**Без объявления**

ISBN 978-5-89786-153-8



9 785897 861538

© Горбачёв В.И., Мориков Д.Д, 2012  
© ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ЛЕЙКОПОЭЗ И ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ.....	8
ПАТОЛОГИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА.....	21
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЛЕЙКОПЕНИИ.....	34
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ЛЕЙКОПЕНИИ....	46
Лабораторные методы исследования, используемые при моделировании метода.....	47
Накопление эссенциале Н на клетках крови в зависимости от времени экспозиции.....	50
Спектр поглощения надосадочной жидкости.....	50
Спектр поглощения эссенциале Н.....	52
Оценка степени связывания эссенциале Н с клетками крови .....	54
Уровень гемолиза в зависимости от времени экспозиции эссенциале Н с клеточной массой крови.....	63
Клиническая характеристика больных раком яичника.....	68
Методы исследования больных раком яичника.....	74
Инструментальные методы исследования.....	75
Морфологические и гистологические методы исследования опухоли .....	75
Методы оценки гематотоксичности химиотерапии.....	76
Методы лечения больных раком яичника.....	77
Клинико-экономический анализ.....	80
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ С ЭССЕНЦИАЛЕ Н В ТЕРАПИИ ИНТОКСИКАЦИОННОЙ МИЕЛОДЕПРЕССИИ .....	88
Сравнительная характеристика методов экстракорпоральной фармакокоррекции с эссенциале Н и медикаментозной коррекции миелодепрессии .....	88
Изменения в лейкоцитарной формуле при использовании экстракорпоральной фармакокоррекции с эссенциале Н .....	93
Влияние фармакокоррекции на уровень эритроцитов и гемоглобина .....	100
Оценка печеночно-почечных функций .....	104
Оценка показателей интоксикации .....	113
Сравнительная характеристика возникших осложнений	115
Оценка общего состояния больных по ECOG-БОЗ .....	117
Отдаленные результаты комбинированного лечения ..	118
Фармакоэкономический анализ использованных методов	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	126
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	127

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ	– аланинаминотрансфераза.
АСТ	– аспартатаминонтрасфераза.
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения.
ВЭГ	– внеэритроцитарный гемоглобин.
ГКС	– группа клинического сравнения.
Гр	– грей.
Г-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.
ГМ-КСФ	– грануломеноцитарный колониестимулирующий фактор.
КОЕ	– колониеобразующие единицы.
КСФ	– колониестимулирующие факторы.
КТ	– компьютерная томография.
ЛИ	– лимфоцитарный индекс интоксикации.
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации.
МРТ	– магнитно-резонансная томография.
МТС	– миелотоксический синдром.
НТ	– направленный транспорт.
ОГ	– основная группа.
ОДД	– ориентировочная дневная доза.
ПТИ	– протромбиновый индекс.
ПХТ	– полихимиотерапия.
РЯ	– рак яичников.
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов.
УФ	– ультрафиолет.
ФГА	– фитогемагглютинин.
ЭКГ	– электрокардиография.
ЭКД	– эквивалентная курсовая доза.
ЭКФТ	– экстракорпоральная фармакотерапия.
СЕА	– cost-effectiveness analysis.

## **Введение**

Успехи современной онкологии обусловлены, в первую очередь, внедрением в практику агрессивных программ противоопухолевой терапии. Эти программы, как правило, не обладают достаточной специфичностью, то есть помимо опухолевых клеток уничтожают и другие быстропролиферирующие ткани, в первую очередь, костный мозг. Депрессии костномозгового кроветворения сегодня стали закономерным явлением для гематологов и онкологов. Как правило, в клинической практике поражения гемопоэза сочетаются с другими патологическими расстройствами (Хричкова Т.Ю. и соавт., 2008; Переводчикова Н.И. и соавт., 2005).

Одним из неблагоприятных осложнений проведения химиотерапии, представляющий угрозу для жизни больного, является миелотоксичность, которая рассматривается как самостоятельный симптомокомплекс – миелотоксический синдром (Хричкова Т.Ю. и соавт., 2008, Муравьев В.В. и соавт., 2005, 2008).

Миелотоксический синдром (МТС) представляет собой комплекс клинико-гематологических расстройств, проявляющийся снижением количества форменных элементов в периферической крови, в основе которого лежит индуцированное нарушение кроветворения гипопластического типа. В отличие от других (немиелотоксических) гемоцитопений, при МТС депрессия кроветворения, как правило, сопровождается угнетением роста других быстропролиферирующих тканей – эпителия кишечника, мочевыводящих путей и др.

(Муравьев В.В. и соавт., 2005). Этот факт подтвержден многими исследованиями, в том числе рандомизированными (Scarfone G. et al., 2003; Gonzalez-Martin A.J. et al., 2005).

Гематологические осложнения противоопухолевой химиотерапии разной степени выраженности встречаются у 88 % онкологических больных. По литературным данным, при проведении химиотерапии в 90 % случаев развивается лейкопения 1-2 степени, а у 30-40 % пациентов – 3-4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель (Муравьев В.В. и соавт., 2005; Хричкова Т.Ю., 2009). Факторы, влияющие на глубину и частоту гемопоэза, обусловлены резервом кроветворения и степенью компенсации органов детоксикации (облучение или химиотерапия в анамнезе, метастазы рака в костный мозг, возраст пациента, степень онкоинтоксикации), типом химиотерапевтических препаратов, а также дозами, интервалами между курсами, методами введения и особенностями соматического статуса пациента. Согласно данным литературы даже небольшое (до 35 %) снижение дозы приводит к значительному ухудшению всех показателей противоопухолевого лечения. Между тем уже при легких нарушениях гомеостаза химиотерапевты, как правило, значительно редуцируют дозы химиопрепаратов и увеличивают интервалы между курсами (Евтушенко Г.В. и соавт., 2000).

По литературным данным имеется стойкая взаимосвязь между степенью интоксикации и лейкопенией. Данное соотношение у онкологического больного, принимающего химиотерапию, совершенно противоположное, то есть степень ин-

токсикации тем выше, чем ниже уровень лейкоцитов в крови. Метаболический статус организма больных с миелотоксическим синдромом характеризуется преобладанием катаболических реакций, что выражается понижением содержания общего белка, повышением мочевины, креатинина, общего билирубина, а также прямой и непрямой его фракций, среднемолекулярных пептидов. Миелодепрессия, азотемия, а также увеличение содержания веществ средней молекуллярной массы у онкологических больных отражают развитие дисфункции органов детоксикации и прогрессирование эндогенной интоксикации (Муравьев В.В. и соавт., 2008; Gonzalez-Martin A.J. et al., 2005).

В настоящее время для профилактики и купирования цитотоксической миелодепрессии в онкологии принято использовать гемопоэтические факторы роста. Гемопоэтические факторы роста – это большое «семейство» цитокинов, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональные особенности всех ростков гемопоэза; действие некоторых из них оценено в клинических испытаниях последнего десятилетия.

Альтернативой традиционным способам введения лекарственных препаратов является применение экстракорпоральной фармакокоррекции как наиболее перспективного направления в лекарственном лечении интоксикации при онкологических заболеваниях.

Методика направленного транспорта лекарственных веществ получила широкое применение при интенсивной терапии антибиотиками, гормонами, иммунокорректорами (Со-

снов А.В. и соавт., 2008; Горбачев В.И., 2009; Caruthers S.D. et al., 2007; Kazakov S. et al., 2006).

В современной литературе тоже имеются данные о попытках использования активных методов экстракорпоральной детоксикации в лечении миелотоксического синдрома. Но методики экстракорпоральной гемокоррекции, применимые до настоящего времени, являются дорогостоящими и малоэффективными.

## **ЛЕЙКОПОЭЗ И ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ**

Лейкоциты, или белые кровяные тельца, представляют собой бесцветные клетки, содержащие ядро и протоплазму размером от 8 до 20 мкм.

Количество лейкоцитов в периферической крови взрослого человека колеблется в пределах  $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$ , или 4000–9000 в 1 мкл. Увеличение количества лейкоцитов в крови называется лейкоцитозом, уменьшение – лейкопенией. Лейкоцитозы могут быть физиологическими и патологическими (реактивными). Среди физиологических лейкоцитозов различают пищевой, миогенный, эмоциональный, а также лейкоцитоз, возникающий при беременности. Физиологические лейкоцитозы имеют перераспределительный характер и, как правило, не достигают высоких показателей. При патологических лейкоцитозах происходит выброс клеток из органов кроветворения с преобладанием молодых форм. В наиболее тяжелой форме лейкоцитоз наблюдается при лейкозах. Лейкоциты, образующиеся при этом заболе-

вании в избыточном количестве, как правило, малодифференцированы и не способны выполнять свои физиологические функции, в частности, защищать организм от патогенных бактерий. Лейкопения наблюдается при повышении радиоактивного фона, при применении некоторых фармакологических препаратов. Особенно выраженной она бывает в результате поражения костного мозга при лучевой болезни и химиотерапии онкологических заболеваний. Лейкопения встречается также при некоторых тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, милиарный туберкулез). При лейкопениях происходит резкое угнетение защитных сил организма в борьбе с бактериальной инфекцией.

Кроветворением, или гемопоэзом, называют процесс образования форменных элементов крови.

Различают два вида кроветворения:

1. Миелоидное кроветворение:

- эритропоэз;
- гранулоцитопоэз;
- тромбоцитопоэз;
- моноцитопоэз.

2. Лимфоидное кроветворение:

- Т-лимфоцитопоэз;
- В-лимфоцитопоэз.

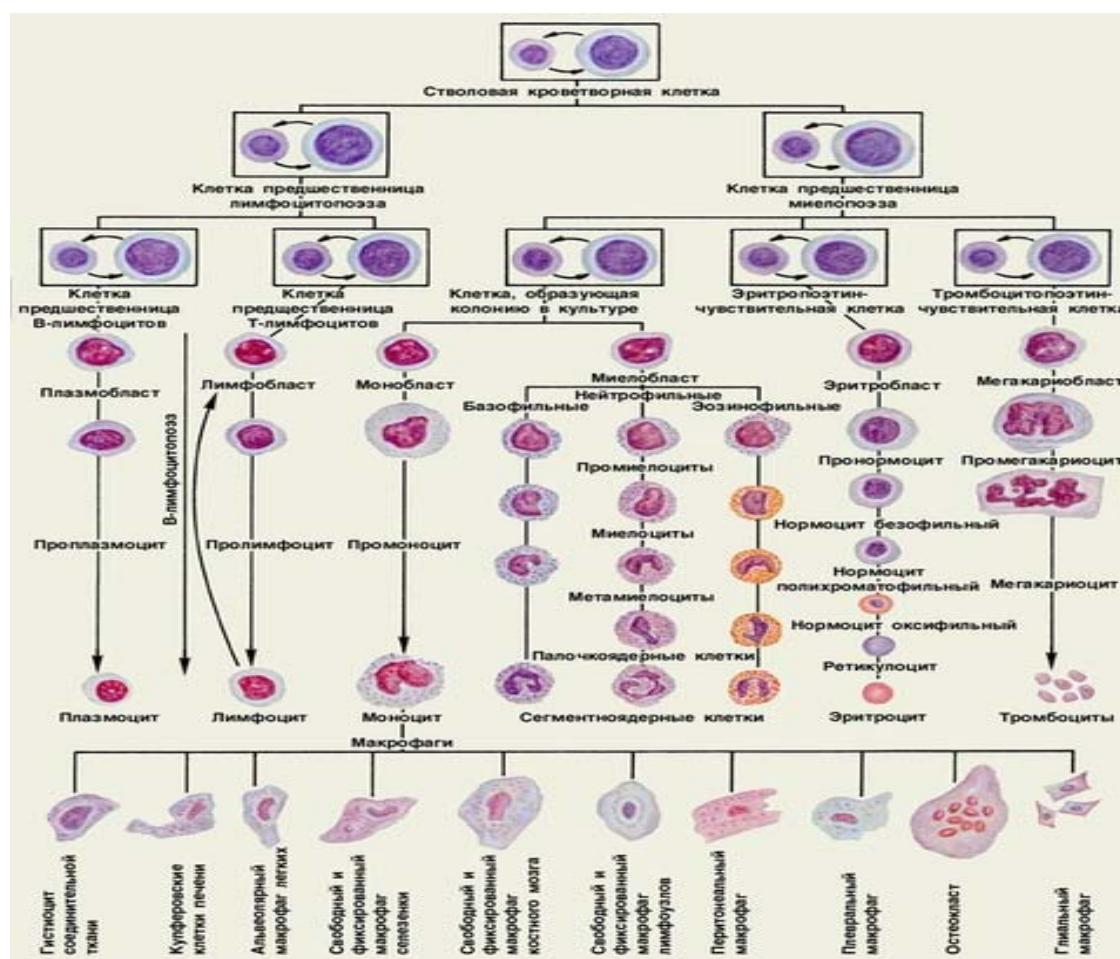
Кроме того, гемопоэз подразделяется на два периода:

1. Эмбриональный.
2. Постэмбриональный.

Эмбриональный период гемопоэза приводит к образованию крови как ткани и потому представляет собой гистогенез крови. Постэмбриональный гемопоэз представляет собой процесс физиологической регенерации крови как ткани.

Постэмбриональный период кроветворения – осуществляется в красном костном мозге и лимфоидных органах (тимусе, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах, лимфоидных фолликулах).

В настоящее время общепринятой является унитарная теория кроветворения (рис. 1), на основании которой разработана схема кроветворения (Чертков И. Л. и Воробьев А. И., 1973).



**Рис. 1.** Схема кроветворения. Клетки, изображенные в рамке, даны в двух морфологических вариантах: лимфоцитоподобном (меньшего размера) и бластном (большего размера). Стрелки указывают на возможность перехода клеток одного варианта в клетки другого варианта

В данной работе рассматривается только постэмбриональный период кроветворения. В процессе поэтапной дифференцировки стволовых клеток в зрелые форменные элементы крови в каждом ряду кроветворения образуются промежуточные типы клеток, которые в схеме кроветворения составляют классы клеток. Всего в схеме кроветворения различают 6 классов клеток:

- 1 класс – стволовые клетки;
- 2 класс – полустволовые клетки;
- 3 класс – унипотентные клетки;
- 4 класс – бластные клетки;
- 5 класс – созревающие клетки;
- 6 класс – зрелые форменные элементы.

Морфологическая и функциональная характеристики клеток различных классов схемы кроветворения:

1 класс – стволовая полипотентная клетка, способная к поддержанию своей популяции. По морфологии соответствует малому лимфоциту, является полипotentной, то есть способной дифференцироваться в любой форменный элемент крови. Направление дифференцировки стволовой клетки определяется уровнем содержания в крови данного форменного элемента, а также влиянием микроокружения стволовых клеток – индуктивным влиянием стромальных клеток костного мозга или другого кроветворного органа. Поддержание численности популяции стволовых клеток обеспечивается тем, что после митоза стволовой клетки одна из дочерних клеток становится на путь дифференцировки, а другая принимает морфологию малого лимфоцита и является

стволовой. Делятся стволовые клетки редко (1 раз в полгода), 80 % стволовых клеток находятся в состоянии покоя и только 20 % – в митозе и последующей дифференцировке. В процессе пролиферации каждая стволовая клетка образует группу или клон клеток и потому стволовые клетки в литературе нередко называются колониеобразующими единицами – КОЕ.

2 класс – полустволовые, ограниченно полипотентные (или частично коммитированные) клетки-предшественницы миелопоэза и лимфопоэза. Имеют морфологию малого лимфоцита. Каждая из них дает клон клеток, но только миелоидных или лимфоидных. Делятся они чаще (через 3–4 недели) и также поддерживают численность своей популяции.

3 класс – унипотентные поэтинчувствительные клетки-предшественницы своего ряда кроветворения. Морфология их также соответствует малому лимфоциту. Способны дифференцироваться только в один тип форменного элемента. Делятся часто, но одни потомки этих клеток вступают на путь дифференцировки, а другие сохраняют численность популяции данного класса. Частота деления клеток и способность дифференцироваться дальше зависят от содержания в крови особых биологически активных веществ – поэтинов, специфичных для каждого ряда кроветворения (эритропоэтины, тромбопоэтины и другие).

Первые три класса клеток объединяются в класс морфологически неидентифицируемых клеток, так как все они имеют морфологию малого лимфоцита, но потенции их к развитию различны.

4 класс – бластные (молодые) клетки, или бласты (эритробласты, лимфобласты и так далее). Отличаются по морфологии как от трех предшествующих, так и от последующих классов клеток. Эти клетки крупные, имеют крупное рыхлое (эухроматин) ядро с 2–4-мя ядрышками, цитоплазма базофильна за счет большого числа свободных рибосом. Часто делятся, но дочерние клетки все вступают на путь дальнейшей дифференцировки. По цитохимическим свойствам можно идентифицировать бласты разных рядов кроветворения.

5 класс – класс созревающих клеток, характерных для своего ряда кроветворения. В этом классе может быть несколько разновидностей переходных клеток – от одной (пролимфоцит, промоноцит) до пяти в эритроцитарном ряду. Некоторые созревающие клетки в небольшом количестве могут попадать в периферическую кровь (например, ретикулоциты, юные и палочкоядерные гранулоциты).

6 класс – зрелые форменные элементы крови. Однако следует отметить, что только эритроциты, тромбоциты и сегментоядерные гранулоциты являются зрелыми конечными дифференцированными клетками или их фрагментами. Моноциты – не окончательно дифференцированные клетки. Покидая кровеносное русло, они дифференцируются в конечные клетки – макрофаги. Лимфоциты при встрече с антигенами превращаются в бласты и снова делятся.

Совокупность клеток, составляющих линию дифференцировки стволовой клетки в определенный форменный элемент, образуют его дифферон, или гистологический ряд. На-

пример, эритроцитарный дифферон составляет: стволовая клетка, полустволовая клетка – предшественница миелопоэза, унипотентная эритропоэтинчувствительная клетка, эритробласт, созревающие клетки пронормоцит, базофильный нормоцит, полихроматофильный нормоцит, оксифильный нормоцит, ретикулоцит, эритроцит. В процессе созревания эритроцитов в 5 классе происходят: синтез и накопление гемоглобина, редукция органелл, редукция ядра. В норме пополнение эритроцитов осуществляется в основном за счет деления и дифференцировки созревающих клеток – пронормоцитов, базофильных и полихроматофильных нормоцитов. Такой тип кроветворения называется гомопластическим. При выраженной кровопотере пополнение эритроцитов обеспечивается не только усиленным делением созревающих клеток, но и клеток 4, 3, 2-го и даже 1-го классов гетеропластического типа кроветворения, который предшествует репаративной регенерации крови.

В отличие от миелопоэза, лимфоцитопоэз в эмбриональном и постэмбриональном периодах осуществляется поэтапно, сменяя разные лимфоидные органы. В Т- и В-лимфоцитопоэзе выделяют три этапа:

1. Костномозговой этап.
2. Этап антигеннезависимой дифференцировки, осуществляемый в центральных иммунных органах.
3. Этап антигензависимой дифференцировки, осуществляемый в периферических лимфоидных органах.

На первом этапе дифференцировки из стволовых клеток образуются клетки-предшественницы соответственно Т- и В-

лимфоцитопоэза. На втором этапе образуются лимфоциты, способные только распознавать антигены. На третьем этапе из клеток второго этапа формируются эффекторные клетки, способные уничтожить и нейтрализовать антиген.

Процесс развития Т- и В-лимфоцитов имеет как общие закономерности, так и существенные особенности, а потому подлежит отдельному рассмотрению.

*Первый этап* Т-лимфоцитопоэза осуществляется в лимфоидной ткани красного костного мозга, где образуются следующие классы клеток:

- 1 класс – стволовые клетки;
- 2 класс – полустволовые клетки-предшественницы лимфоцитопоэза;
- 3 класс – унипотентные Т-поэтинчувствительные клетки-предшественницы Т-лимфоцитопоэза (эти клетки мигрируют в кровеносное русло и с кровью достигают тимуса).

*Второй этап* – этап антигеннезависимой дифференцировки – осуществляется в корковом веществе тимуса. Здесь продолжается дальнейший процесс Т-лимфоцитопоэза. Под влиянием биологически активного вещества тимозина, выделяемого стромальными клетками, унипотентные клетки превращаются в Т-лимфобласты (4 класс), затем в Т-пролимфоциты (5 класс), а последние – в Т-лимфоциты (6 класс). В тимусе из унипотентных клеток развиваются самостоятельно три субпопуляции Т-лимфоцитов: киллеры, хелперы и супрессоры. В корковом веществе тимуса все перечисленные субпопуляции Т-лимфоцитов приобретают разные рецепторы к

разнообразным антигенным веществам (механизм образования Т-рецепторов остается пока невыясненным), однако сами антигены в тимусе не попадают. Защита Т-лимфоцитопоэза от чужеродных антигенных веществ осуществляется двумя механизмами:

1. Наличием в тимусе особого гемато-тимусного барьера.
2. Отсутствием лимфатических сосудов в тимусе.

В результате второго этапа образуются рецепторные (афферентные, или Т0-) Т-лимфоциты – киллеры, хелперы, супрессоры. При этом лимфоциты в каждой из субпопуляций отличаются между собой разными рецепторами, однако имеются и клонны клеток, имеющие одинаковые рецепторы. В тимусе образуются Т-лимфоциты, имеющие рецепторы и к собственным антигенам, однако такие клетки здесь же разрушаются макрофагами. Образованные в корковом веществе Т-рецепторные лимфоциты (киллеры, хелперы и супрессоры), не заходя в мозговое вещество, проникают в сосудистое русло и током крови заносятся в периферические лимфоидные органы.

*Третий этап* – этап антигензависимой дифференцировки осуществляется в Т-зонах периферических лимфоидных органов – лимфоузлов, селезенки и других, где создаются условия для встречи антигена с Т-лимфоцитом (киллером, хелпером или супрессором), имеющим рецептор к данному антигену. Однако в большинстве случаев антиген действует на лимфоцит не непосредственно, а опосредованно – через макрофаг, то есть вначале макрофаг фагоцитирует антиген,

частично расщепляет его внутриклеточно; а затем активные химические группировки антигена (антигенные детерминанты) выносятся на поверхность цитолеммы, способствуя их концентрации и активации. Только затем эти детерминанты макрофагами передаются на соответствующие рецепторы разных субпопуляций лимфоцитов. Под влиянием соответствующего антигена Т-лимфоцит активизируется, изменяет свою морфологию и превращается в Т-лимфобласт, вернее в Т-иммунобласт, так как это уже не клетка 4 класса (образующаяся в тимусе), а клетка, возникшая из лимфоцита под влиянием антигена.

Процесс превращения Т-лимфоцита в Т-иммунобласт имеет название реакции бласттрансформации. После этого Т-иммунобласт, возникший из Т-рецепторного киллера, хелпера или супрессора, пролиферирует и образует клон клеток. Т-киллерный иммунобласт дает клон клеток, среди которых имеются:

1. Т-клетки памяти (киллеры).
2. Т-клетки киллеры, или цитотоксические лимфоциты, которые являются эффекторными клетками, обеспечивающими клеточный иммунитет, то есть защиту организма от чужеродных и генетически измененных собственных клеток.

После первой встречи чужеродной клетки с рецепторным Т-лимфоцитом развивается первичный иммунный ответ – бласттрансформация, пролиферация, образование Т-клетки киллеров и уничтожение ими чужеродной клетки. Т-клетки памяти при повторной встрече с тем же антигеном обеспе-

чивают по тому же механизму вторичный иммунный ответ, который протекает быстрее и сильнее первичного.

Т-хелперный иммунобласт дает клон клеток, среди которых различают Т-памяти, Т-хелперы, секретирующие медиатор – лимфокин, стимулирующий гуморальный иммунитет – индуктор иммунопоэза. Аналогичен механизм образования Т-супрессоров, лимфокин которых угнетает гуморальный ответ.

Таким образом, в итоге третьего этапа Т-лимфоцитопоэза образуются эффекторные клетки клеточного иммунитета (Т-киллеры), регуляторные клетки гуморального иммунитета (Т-хелперы и Т-супрессоры), а также Т-памяти всех популяций Т-лимфоцитов, которые при повторной встрече с этим же антигеном снова обеспечат иммунную защиту организма в виде вторичного иммунного ответа. В обеспечении клеточного иммунитета рассматривают два механизма уничтожения киллерами антигенных клеток:

1. Контактное взаимодействие – «поцелуй смерти» – с разрушением участка цитолеммы клетки-мишени.
2. Дистантное взаимодействие – посредством выделения цитотоксических факторов, действующих на клетку-мишень постепенно и длительно.

Первый этап В-лимфоцитопоэза осуществляется в красном костном мозге, где образуются следующие классы клеток:

- 1 класс – стволовые клетки;
- 2 класс – полустволовые клетки-предшественницы лимфопоэза;

- 3 класс – унипотентные В-постинчувствительные клетки-предшественницы В-лимфоцитопоэза.

Второй этап антигеннезависимой дифференцировки у птиц осуществляется в специальном центральном лимфоидном органе – фабрициевой сумке. У млекопитающих и человека такой орган отсутствует, а его аналог точно не установлен. Большинство исследователей считает, что второй этап также осуществляется в красном костном мозге, где из унипотентных В-клеток образуются В-лимфобласты (4 класс), затем В-пролимфоциты (5 класс) и лимфоциты (6 класс, рецепторные или В0). В процессе второго этапа В-лимфоциты приобретают разнообразные рецепторы к антигенам. При этом установлено, что рецепторы представлены белками-иммуноглобулинами, которые синтезируются в самих же созревающих В-лимфоцитах, а затем выносятся на поверхность и встраиваются в плазмолемму. Концевые химические группировки у этих рецепторов различны и именно этим объясняется специфичность восприятия ими определенных антигенных детерминант разных антигенов.

Третий этап – антигеннезависимая дифференцировка осуществляется в В-зонах периферических лимфоидных органов (лимфатических узлов, селезенки и т.д.), где происходит встреча антигена с соответствующим В-рецепторным лимфоцитом, его последующая активация и трансформация в иммунобласт. Однако это происходит только при участии дополнительных клеток – макрофага, Т-хелпера и, возможно, Т-супрессора, то есть для активации В-лимфоцита необходима кооперация следующих клеток: В-рецепторного

лимфоцита, макрофага, Т-хелпера (Т-супрессора), а также гуморального антигена (бактерии, вируса, белка, полисахарида и других). Процесс взаимодействия протекает следующим образом:

1. Макрофаг фагоцитирует антиген и выносит детерминанты на поверхность.
2. Макрофаг воздействует антигенными детерминантами на рецепторы В-лимфоцита.
3. Макрофаг воздействует этими же детерминантами на рецепторы Т-хелпера и Т-супрессора.

Влияние антигенного стимула на В-лимфоцит недостаточно для его бласттрансформации. Это происходит только после активации Т-хелпера и выделения им активирующего лимфокина. После такого дополнительного стимула наступает реакция бласттрансформации, то есть превращение В-лимфоцита в иммунобласт, который называется плазмобластом, так как в результате пролиферации иммунобласта образуется клон клеток, среди которых различают:

1. В-клетки памяти.
2. Плазмоциты, которые являются эффекторными клетками гуморального иммунитета.

Эти клетки синтезируют и выделяют в кровь или лимфу иммуноглобулины (антитела) разных классов, которые, взаимодействуя с антигенами, образуют комплексы антиген-антитело (иммунные комплексы), тем самым иммуноглобулины нейтрализуют антигены. Иммунные комплексы затем фагоцитируются нейтрофилами или макрофагами.

Однако активированные антигеном В-лимфоциты способны сами синтезировать в небольшом количестве неспецифические иммуноглобулины. Под влиянием лимфокинов Т-хелперов наступает, во-первых, трансформация В-лимфоцитов в плазмоциты; во-вторых, заменяется синтез неспецифических иммуноглобулинов на специфические; в-третьих, стимулируется синтез и выделение иммуноглобулинов плазмоцитами. Т-супрессоры активируются этими же антигенами и выделяют лимфокин, угнетающий образование плазмоцитов и синтез ими иммуноглобулинов вплоть до полного прекращения. Сочетанным воздействием на активированный В-лимфоцит лимфокинов Т-хелперов и Т-супрессоров и регулируется интенсивность гуморального иммунитета. Полное угнетение иммунитета имеет название толерантности, или ареактивности, то есть отсутствия иммунной реакции на антиген. Оно может обуславливаться как преимущественным стимулированием антигенами Т-супрессора, так и угнетением функции Т-хелперов или гибелю Т-хелперов (например, при СПИДе).

## **ПАТОЛОГИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА**

Патологические изменения лейкоцитов проявляются в нарушении их образования в кроветворной ткани и количественных и качественных сдвигах лейкоцитов крови.

Выделяют следующие нарушения лейкопоэза:

- 1) усиление или угнетение образования лейкоцитов в гемопоэтической ткани;

2) нарушение созревания лейкоцитов в кроветворных органах;

3) продукция патологически изменённых лейкоцитов.

Нарушение лейкопоэза возникает при действии биологических (бактерии, вирусы), физических (УФ-лучи, радиация) и химических факторов.

К эндогенным факторам нарушения лейкопоэза относятся генетические дефекты образования и дифференцирования лейкоцитов.

Усиление лейкопоэза проявляется в виде повышения пролиферативной активности лейкopoэтической ткани реактивного, временного характера, когда продуцируется увеличенное количество нормальных лейкоцитов, и в виде опухолевой гиперплазии, при которой резко возрастает образование патологически изменённых лейкоцитов. В свою очередь, реактивное усиление лейкопоэза может протекать как с сохранением, так и с нарушением способности лейкоцитов к дифференцировке, что определяет поступление зрелых или незрелых клеток в кровеносное русло.

Усиление лейкопоэза реактивного характера обусловлено повышением выработки гуморальных стимуляторов лейкопоэза - лейкopoэтинов, колониестимулирующего фактора и уменьшением продукции ингибиторов этих факторов. При этом отмечается пролиферация лейкopoэтинчувствительных клеток костного мозга с ускорением их последующей дифференцировки в зрелые лейкоциты.

Усиление лейкопоэза опухолевой природы происходит под влиянием факторов канцерогенеза вследствие мутации

генов или эпигеномного нарушения регуляции размножения и дифференцировки кроветворных клеток 2–4-го классов. Это ведёт к беспредельному размножению атипических клеток с пониженной способностью к созреванию.

Угнетение лейкопоэза может быть связано с нарушением нейрогуморальной регуляции образования лейкоцитов (при уменьшении выработки лейкопоэтинов), с дефицитом пластических факторов, необходимых для лейкопоэза (при белковом голодании, недостатке цианокобаламина и фолиевой кислоты).

Лейкопоэз снижается при наследственном или приобретённом поражении клеток-предшественников грануло- и агранулоцитов и стромальных клеток, определяющих в норме дифференцировку стволовых клеток в направлении миело- и лимфоцитопоэза или же при генерализованном поражении всей лейкопоэтической ткани.

Такое уменьшение лейкопоэза наблюдается при наследственной нейтропении, действии ионизирующей радиации, при опухолевых метастазах, вытесняющих нормальных производителей лейкоцитов, при повышенном разрушении клеток лейкопоэтического ряда в кроветворных органах при лекарственной аллергии.

Угнетение лейкопоэза в определённых случаях захватывает либо все ряды лейкоцитов, либо преимущественно один из них. Так, в период разгара острой лучевой болезни под действием ионизирующей радиации происходит гибель всех делящихся клеток кроветворной ткани, тогда как при иммунном агранулоцитозе, возникшем при длительном приёме

амидопирина, вследствие аутоаллергических реакций поражается преимущественно гранулоцитарный ряд.

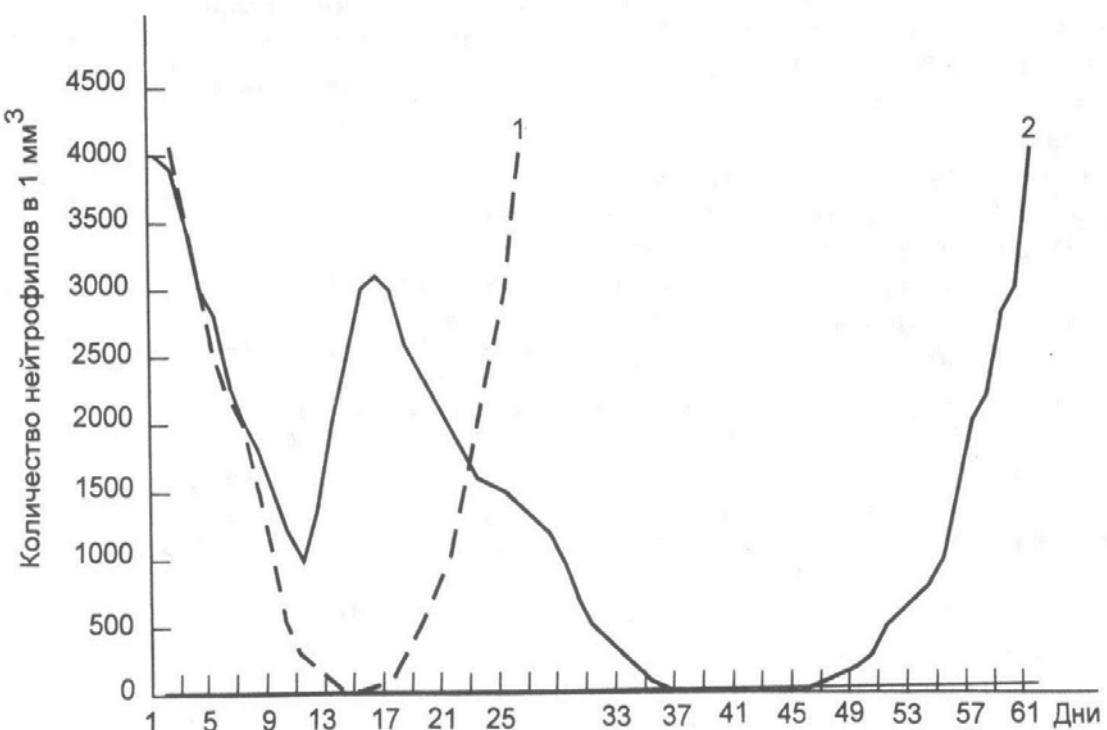
Нарушение созревания лейкоцитов вызывается блоком дифференцировки на том или ином уровне развития клеток. Этот процесс регулируется генетически и обеспечивается определёнными метаболическими реакциями. Очень часто нарушению созревания лейкоцитов сопутствует их увеличенная продукция при реактивной и опухолевой гиперплазии клеток гемopoэтического ряда, но может возникнуть и при угнетении лейкопоэза.

Миелотоксический агранулоцитоз – это остро развивающееся снижение количества нейтрофильных гранулоцитов ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и в крайнем своем выражении – падение этих клеток ниже  $0,1 \times 10^9/\text{л}$  либо их полное (в лабораторном смысле) отсутствие в крови. Особенностью цитостатической болезни является то, что панцитопения не бывает изолированной.

Отличие данного состояния от хронической нейтропении при аплазиях костного мозга различного генеза, гиперспленизме и гепатогенной нейтропении заключается именно в быстроте падения концентрации нейтрофилов, что неизбежно приводит к развитию тяжелых инфекционных осложнений, если глубокий агранулоцитоз продолжается 3 недели и более. Кроме того, применительно к цитостатической болезни агранулоцитоз практически всегда сопровождается тромбоцитопенией (критический уровень – менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфопенией и менее значимой ретикулоцитопенией. Лишь

отдельные цитостатики не влияют на гемопоэз, а именно: винкристин, блеомицин, L-аспарагиназа.

В практическом отношении важно упомянуть о том, что существует два типа миелодепрессии, обусловленных преимущественным влиянием агентов на стволовые или пролиферирующий пулы кроветворных клеток. Первый тип условно можно назвать «миелосановым»: панцитопения развивается спустя 4-6 недель от момента воздействия, но является более продолжительной. Образец такого рода кривой динамики представлен на рис. 2 (кривая 2). Такой же тип кривой динамики числа нейтрофилов и тромбоцитов присущ острому тотальному рентгеновскому и гамма-облучению. Второй вариант угнетения гемопоэза за счет подавления пролиферирующих коммитированных предшественников характерен для циклофосфана: максимум цитопении всегда регистрируется на 10-12-й день, а ее глубина обуславливается дозой препарата, но вне зависимости от последней восстановление показателей крови происходит на 3-й неделе (кривая 1 на рис. 2). Соответственно, очень важно априорно представлять себе продолжительность ожидаемой панцитопении, так как этот показатель более существенно сказывается на тяжести клинической картины миелодепрессии, чем глубина и острота ее развития.



**Рис. 2.** Типы миелодепрессии: 1 – максимум цитопении регистрируется на 10–12-й день; 2 – миелосановый (панцитопения развивается спустя 4–6 недель)

Клинические проявления лучевого повреждения тканей во многом совпадают с побочными эффектами химиотерапии, поэтому можно говорить о радиомиметическом действии многих цитостатиков. В первую очередь это касается первичной эмитической реакции, поражения костного мозга, слизистых оболочек ротовоглотки (мукозит), желудочно-кишечного тракта (язвенно-некротическая энтеропатия) и кожи с ее придатками. Целесообразно представить зависимость развития этих синдромов от дозы облучения.

Кроветворение претерпевает глубокие изменения при остром лучевом воздействии. Эти изменения в основных своих проявлениях соответствуют изменениям, развиваю-

щимся нередко при химиотерапии опухолей. Под влиянием ионизирующей радиации гибнут делящиеся клетки костного мозга, лимф, узлов. Зрелые гранулоциты, эритроциты сохраняют жизнеспособность даже при заведомо смертельных дозах облучения. С другой стороны, зрелые лимфоциты относятся к радиочувствительным клеткам. Этим объясняется быстрое уменьшение их количества в периферической крови в первые же часы после облучения. Поскольку эритроциты в крови живут около 120 дней, анемия развивается через 1-1,5 мес. после облучения. К этому времени в тяжелых случаях начинается активное кроветворение, наблюдается повышение содержания ретикулоцитов, и анемия не достигает высокой степени.

В легких случаях восстановительный ретикулоцитоз развивается через 1,5 мес. после облучения, но анемия при этом также не бывает глубокой.

Одним из последствий облучения является гибель клеток костного мозга и развивающееся в дальнейшем уменьшение клеток в периферической крови. Для проявлений острого лучевого поражения специфической является формула «до-за - эффект», характеризующая строгую зависимость первичных изменений от поглощенной дозы ионизирующей радиации. Повреждения костного мозга относятся к первичным изменениям, а возникающие вследствие угнетения костного мозга инфекции, геморрагии – ко вторичным; их выраженность, да и само появление повреждения строго дозой не обусловлены. Условно считают, что тотальное облучение в дозе более 100 рад ведет к развитию острой лучевой болез-

ни. Меньшие дозы, хотя и приводят к существенной гибели костномозговых клеток, непосредственной опасности не представляют (лучевое повреждение без клинических проявлений). При облучении в дозе более 200 рад развиваются лимфопения, агранулоцитоз, глубокая тромбоцитопения; анемия, как правило, не возникает. При меньших дозах отмечаются такие же нарушения, но в меньшей степени. Тотальное или близкое к нему облучение тела в дозах более 200 рад приводит к максимальному падению количества лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов. Время наступления лейкопении также находится в строгой зависимости от дозы облучения. Здесь демонстрируется не только закономерность «доза - эффект», но и закономерность «доза - время эффекта», то есть срок клинически обнаруживаемых повреждений при острой лучевой болезни определяется дозой облучения.

Закономерность изменения количества лейкоцитов в периферической крови зависит от дозы облучения. Эти изменения складываются из периода первоначального подъема в течение первых суток, периода первоначального снижения (5-14 сут), периода временного подъема, который наблюдается при дозах менее 500-600 рад и отсутствует при более высоких дозах облучения; периодов основного падения и окончательного восстановления, которые наблюдаются при дозах менее 600 рад. Такая же закономерность отмечается у тромбоцитов и ретикулоцитов.

Механизм колебаний количества лейкоцитов можно представить следующим образом. Первоначальный подъем

имеет, по-видимому, перераспределительный характер и продолжается обычно не более суток, его высота не связана с дозой облучения; в крови повышается только уровень гранулоцитов и не наблюдается изменения их состава, что обусловлено мобилизацией сосудистого гранулоцитарного резерва.

После периода первоначального подъема начинается постепенное падение количества лейкоцитов, достигающего минимального значения в разные сроки в зависимости от дозы. Чем выше доза, тем раньше наступит момент максимального снижения. При дозах облучения свыше 600-1000 рад дальнейшего сокращения этого периода не наступает, хотя при уменьшении дозы он удлиняется и при дозе около 80-100 рад приходится примерно на 14 сут. Уровень падения количества лейкоцитов в период первоначального снижения находится в зависимости от дозы. Период первоначального снижения лейкоцитов следует объяснять расходованием костномозгового гранулоцитарного резерва (до 5-6 сут) и лишь отчасти дозреванием и дифференцировкой сохранившихся после облучения клеток (от момента облучения до конца первоначального снижения). Такой вывод возможен в связи с сохранением гранулоцитов в крови до 5-6 сут даже при таких высоких дозах (более 600-1000 рад), когда в костном мозге не остается клеток, способных к какой-либо дифференцировке, а сохраняются лишь высокорадиочувствительные неделяющиеся зрелые гранулоциты. При дозах облучения костного мозга выше 600 рад почти все клетки имеют грубые повреждения хромосомного аппарата и погибают сразу

после первого митоза в течение ближайших дней после облучения. При меньших дозах некоторая часть костномозговых клеток сохраняет способность к делению и дифференцировке. Чем их больше, тем позже наступает окончание периода первоначального снижения количества лейкоцитов.

Тот факт, что к 5-6 суткам резерв исчерпан, подтверждается и тем, что в эти дни в крови начинают появляться гигантские нейтрофилы – продукция клеток пролиферирующего пула, по-видимому, облученных в митозе. Гигантские нейтрофилы обнаруживаются с 5 по 9 сутки после радиационного воздействия в крови лиц, totally облученных в любой дозе (эти клетки находятся в крови и после действия цитостатиков). При облучении в дозе более 600 рад выход гигантских нейтрофилов предшествует наступлению агранулоцитоза.

Следующий этап – временный, так называемый abortивный, подъем количества лейкоцитов – отмечается при дозах облучения меньше 500-600 рад; а при более высоких дозах период первоначального падения непосредственно сменяется периодом основного снижения количества лейкоцитов. Происхождение abortивного подъема полностью не выяснено. Его продолжительность определяется дозой облучения: чем выше доза, тем он короче; при этом уровень лейкоцитов отчетливо не связан с дозой. Такой же abortивный подъем характерен для тромбоцитов и ретикулоцитов. При относительно небольших дозах (около 100-200 рад) abortивный подъем продолжается до 20-30 сут и сменяется периодом основного падения, а при дозах более 200 рад – агрануло-

цитозом, очень низким уровнем тромбоцитов и почти полным исчезновением ретикулоцитов. Окончательное восстановление кроветворения (после периода основного падения) наступает тем позже, чем меньше доза. Продолжительность периода основного падения при дозах от 200 до 600 рад примерно одинакова. Абортивный подъем обусловлен активизацией временного кроветворения, возможно исходящего из клетки-предшественницы миелопоэза, которое до того, как оно будет исчерпано, блокирует дифференцировку стволовых клеток, ответственных за окончательное восстановление кроветворения в костном мозге. После периода основного падения в крови наступает нормализация клеточного уровня. В отдельных случаях это восстановление бывает не совсем полным, и уровень лейкоцитов и тромбоцитов оказывается слегка сниженным.

Обнаружение периода временного подъема гранулоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов (но не лимфоцитов) с парадоксальным феноменом более раннего окончательного восстановления состава крови при больших дозах облучения (в пределах до 500 рад) позволило предположить наличие тормозящего влияния клеток-предшественниц миелопоэза на пролиферацию стволовых клеток.

Изменения в составе костного мозга при острой лучевой болезни изучены хуже, чем изменения в периферической крови. Костный мозг поражается облучением даже в малых дозах, не вызывающих острой лучевой болезни, хотя сразу после облучения не всегда удается выявить уменьшение количества клеток. Важную информацию о тяжести поражения

костного мозга дает его цитологическая характеристика. Уже в первые сутки после облучения значительно уменьшаются клетки красного ряда, процент миелобластов и промиелоцитов. Чем выше доза облучения, тем более глубоки эти изменения. В последующие недели постепенно нарастает опустошение костного мозга. Преимущественно снижается содержание гранулоцитов. Опустошение костного мозга в первые дни опережает возникновение агранулоцитоза в периферической крови. По данным костномозгового пунктата можно судить об исчезновении очагов гемопоэза. Кроветворные клетки (при средней тяжести поражения) почти отсутствуют. Важные изменения клеточного состава костного мозга и периферической крови выявлены в результате применения хромосомного анализа. К концу первых суток отмечается появление митозов со структурными нарушениями хромосом – хромосомными aberrациями, число которых строго пропорционально дозе облучения: при дозе 100 рад количество aberrантных митозов составляет 20 %, при дозе 500 рад – около 100 %. Метод определения количества лейкоцитов в период первичного падения (на 7-8 день) от времени начала периода основного падения лейкоцитов лег в основу системы биологической дозиметрии при остром лучевом воздействии.

Существенные изменения происходят также в лимфоцитотопозе. Начиная с первого дня, количество лимфоцитов в крови снижается и отчетливо зависит от дозы облучения. Через 2 мес. после облучения их содержание в крови достигает нормального уровня. Исследование *in vitro* хромосом

лимфоцитов периферической крови, стимулированных к митозу фитогемагглютинином, обнаруживает дозовую зависимость. Лимфоциты в периферической крови находятся в межмитотическом периоде многие годы; поэтому даже спустя несколько лет после облучения можно по количеству aberrантных митозов в них установить факт повышенного облучения в прошлом и определить приблизительно дозу облучения. В костном мозге клетки с хромосомными aberrациями исчезают уже через 5–6 дней, так как в результате потери фрагментов хромосом во время митоза они становятся нежизнеспособными. При стимуляции костномозговых клеток фитогемагглютинином (ФГА) хромосомные повреждения в них обнаруживают через много лет после облучения. Эти клетки все годы после облучения находились в покое, и ответ на ФГА свидетельствует об их лимфоцитарной природе. Обычный анализ хромосомных aberrаций клеток костного мозга производится без стимуляции ФГА.

Наблюдения за восстановлением состава крови после острого облучения показали, что скорость восстановления связана не только с дозой облучения, но и со вторичными проявлениями болезни (например, с воспалительными процессами в коже, кишечнике и т.д.). Поэтому при одной и той же дозе облучения время наступления агранулоцитоза у разных больных одинаково, а ликвидация агранулоцитоза зависит от степени поражения других органов.

При хронической лучевой болезни, которая возникает в результате многократных повторных облучений организма на протяжении месяцев или лет в суммарной дозе более

200–300 рад, восстановление кроветворения не имеет столь закономерной динамики; гибель клеток растянута на длительный срок, в течение которого происходят и процессы восстановления кроветворения, и процессы его дальнейшего повреждения. При этом цитопения может не развиться. Отдельные признаки астенического синдрома, свойственного хронической лучевой болезни, могут появляться у некоторых больных и при облучении в суммарной дозе около 100 рад. В костном мозге при хронической лучевой болезни обнаруживают отдельные небольшие скопления недифференцированных клеток, уменьшение количества клеток. В крови либо нет никаких изменений, либо отмечается умеренная непрогрессирующая цитопения – гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Таким образом, при патологических состояниях одни факторы (кровопотеря, гемолиз, недостаток кислорода в крови, токсины некоторых микробов) стимулируют кроветворение, другие (недостаток железа, факторов Касла, гиперспленизм, лучевые поражения, токсины ряда вирусов) тормозят его.

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЛЕЙКОПЕНИИ**

Для профилактики и купирования цитотоксической миелодепрессии в онкологии принято использовать гемопоэтические факторы роста. Гемопоэтические факторы роста – это большое «семейство» цитокинов, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональные особенности всех ростков гемопоэза; воздействие некоторых

из них оценено в клинических испытаниях последнего десятилетия. Многие из этих цитокинов играют важную роль не только в гемопоэзе, но и в других биологических процессах, например, в иммуномодуляции, в острых воспалительных реакциях. Кроме того, часть из них выполняет функции аутокринных или паракринных факторов роста опухоли. Более того, известны также ингибиторы гемопоэза, которые играют важную роль в патогенезе заболеваний. Некоторые из таких цитокинов апробированы в клинических испытаниях в качестве препаратов, снижающих количество активно делящихся гемопоэтических клеток до введения цикло- и фазоспецифичной химиотерапии (Антонеева И.И., 2007; Crawford J. et al., 1991). Однако последние не всегда дают желаемый результат; кроме того дороговизна и побочные эффекты данных средств не дают оснований рассматривать их в качестве оптимального пособия.

Наиболее известные из гемопоэтических факторов роста, зарегистрированные для использования при миелосупрессии в клинической практике во всем мире: колониестимулирующие факторы (КСФ) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и грануломакроцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Данные факторы являются наиболее эффективными стимуляторами гранулоцитарного ростка кроветворения и позволяют снизить длительность лейкопений и уменьшить число инфекционных осложнений у пациентов (Хричкова Т.Ю. и соавт., 2005; Птушкин В.В., 2001).

При стандартной химиотерапии возможно первичное применение КСФ для профилактики нейтропении, которая определялась после проведенного первого курса химиотерапии. Вторичное использование КСФ подразумевает назначение препарата во время курса химиотерапии, осложнившегося тяжелой миелосупрессией, с целью купирования осложнений и избежания необходимости редуцирования доз цитостатических препаратов. И, наконец, Г-КСФ и ГМ-КСФ используют после курса химиотерапии в лечении фебрильной нейтропении для снижения ее продолжительности и осложнений. Однако строгих рекомендаций для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии к настоящему времени не разработано из-за отсутствия результатов рандомизированных клинических испытаний (Дмитриева Н.В. и соавт., 2003; Тюляндин С.А., 1996).

Рекомендацией по использованию онкологами Г-КСФ или ГМ-КСФ могут быть индивидуальные показания для пациентов с высоким риском миелосупрессии стандартными дозами цитостатиков с целью избежать редукции режима химиотерапии и снижения эффективности (Подольцева Э.И., 2001).

Для лечения тяжелых форм лейкопении в настоящее время широко используют получаемые путем генной инженерии лекарственные средства, представляющие собой аналог человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора: молграмостим (лейкомакс), ленограстим, филграстим, пегфлиграстим и др. Эти препараты являются структурными и функциональными аналогами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, стимулирующего ре-

цепторы, расположенные на клеточной мемbrane плюрипотентных стволовых клеток, к трансформации в мультипотентные клетки-предшественники миелопоэза. Препараты усиливают дифференциацию миелоидных предшественников кровяных клеток и тем самым стимулируют образование гранулоцитов и лимфоцитов. На процесс роста эритроцитов и тромбоцитов эти лекарственные средства существенного влияния не оказывают (Горбунова В.А., 1995).

Пегфлиграстим – Г-КСФ пролонгированного действия, что позволяет назначать его однократно, при проведении каждого цикла химиотерапии; может использоваться у более значительного числа пациентов, поскольку обладает лучшей переносимостью. Сравнительные рандомизированные клинические исследования у больных раком молочной железы, леченных доксорубицином и доцетакселом, показали, что однократная инъекция Г-КСФ пролонгированного действия – пегфилграстима (100 мкг/кг или 6 мг фиксированная доза), по меньшей мере, равноэффективна ежедневным инъекциям непролонгированного Г-КСФ – филграстима (5 мкг/кг/день) в уменьшении частоты возникновения, длительности и частоты фебрильной нейтропении. В сравниваемых клинических условиях без поддержки Г-КСФ этот режим сопровождался фебрильной нейтропенией в 38 % случаев (Ozer H. et al., 2007).

Однако не может не обращать на себя внимание относительно большое количество побочных реакций, связанных с применением Г-КСФ. По данным Т.Ю. Хричковой (1999, 2005), головная боль отмечена в 30 % случаев, боли в кос-

тях – в 23 %, боль в спине – в 17,5 %, астения – в 11 % и боли в животе отмечалась у 6 человек на 100 случаев применения препарата. Озноб и лихорадка также являются не-редким побочным эффектом введения Г-КСФ.

Еще одной отличительной особенностью колониестимулирующих факторов, ограничивающих их применение, является довольно высокая курсовая стоимость препаратов (Ozols R.F., 2006).

Давно известными и широко применяемыми до настоящего времени являются методы лечения лейкопении, основанные на приеме глюкокортикоидов (в средних и высоких дозах) и различных гемостимуляторов (Дмитриева Н.В и со-авт., 2003; Bodey J.P. et al., 1966).

Известен способ лечения лейкопении после химиотерапии онкологических больных, разработанный М.Л. Гершанович (1982). Способ заключается в том, что с целью гемостимуляции используются глюкокортикоиды, в частности преднизолон в средних дозах 15-25 мг в сутки. Однако применение кортикоステроидов сопровождается лимфопеническим эффектом, оказывает ульцерогенное и гипертензивное действие, вызывает синдром Иценко-Кушинга, гипокалиемию, иммуносупрессию, синдром отмены, что очень осложняет процесс лечения (Гершанович М.Л., 1982).

В связи с наличием побочных эффектов у применяемых в настоящее время препаратов и отсутствием идеального лекарства от лейкопении учеными активно проводятся изыскания по созданию методики лечения лейкопении. Новая

методика должна быть эффективной, не иметь побочного действия.

Так, например, В.А. Горбунова (1995) создала способ лечения лейкопении путем использования колониостимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – лейкомакса, который стимулирует рост миелоидных клеток-предшественниц, а также усиливает эффекторную функцию зрелых моноцитов и нейтрофилов с целью стимуляции лейкопоэза.

Г.В. Муравской с соавт. (1996) разработан способ коррекции лейкопении при химиолучевом лечении онкологических заболеваний путем введения перорально волокнистого угольного сорбента в дозе 30-80 мг/кг массы тела и экстракорпорального облученной в дозе 220 Гр аутокрови внутривенно однократно или многократно.

С.Г. Ребиковым и др. (1998) создан метод криоплазмосорбции, по которому дискретным способом проводят плазмаферез с одномоментной экстракцией до 1,5 л плазмы (1,3-1,5 л) с адекватным замещением низкомолекулярными коллоидами и кристаллоидами. Полученную плазму замораживают, затем ядро преципитации утилизируют, плазму сорбируют на гемосорбенте Актилен-1, затем трансфузируют пациенту.

При лечении лейкопении у онкологических больных Ю.С. Сидоренко и др. (2004) использовали способ иммунотерапии рекомбинантным интерфероном-2b в суточной дозе  $3 \times 10^9$  МЕ, который инкубируют в термостате в течение 1 часа при температуре 37°C с 100 мл аутокрови, а затем вводят внутривенно капельно больному в течение 1-1,5 ч ежеднев-

но под контролем показателей крови до достижения содержания лейкоцитов  $> 4 \times 10^9/\text{л}$  и гранулоцитов  $> 2 \times 10^9/\text{л}$ . Способ позволяет преодолеть лейкопению, дозолимитирующую токсичность, снизить количество инфекционных осложнений в случае фебрильной нейтропении и сроки лечения.

Существует острыя потребность в лекарственных средствах, которые могли бы уменьшить токсическое воздействие цитостатических препаратов и радиоактивного облучения и замедлить развитие миелодепрессии. Это существенным образом расширило бы возможности химио- и радиотерапии и в ряде случаев позволило бы достичь полной ремиссии и, следовательно, увеличить продолжительность жизни пациентов.

Необходимо отметить, что вышеперечисленные методы не позволяют достичь серьезного прогресса в лечении лейкопении, обладают высокой токсичностью, приводят к дополнительным осложнениям и побочным эффектам и имеют высокую курсовую стоимость.

Химиотерапевтическое воздействие предъявляет высокие требования к функциональному состоянию органов и систем естественной детоксикации, в частности печени, которая является одним из основных органов, участвующих в регуляции гомеостаза. От состояния этих систем зависит не только безопасность, но и эффективность лечения.

Печень является органом, где метаболизируются большинство цитостатиков. В литературе накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксидаз печени в их ретрансформации. Снижение эффектив-

ности этой ферментной системы приводит к увеличению токсичности цитостатиков. Поскольку возможность выведения вредных для печени веществ в этих условиях достаточно проблематична, противопухолевые агенты могут оказывать кумулятивное токсическое действие на ее функциональное состояние (Arroyo V., 1996; Parmar M.K. et al., 2003).

Кумуляция химиопрепаратов, не вовремя подвергшихся метаболизму, и накопление токсичных продуктов трансформации «химии» могут иметь основополагающее значение для глубины и длительности течения лейкопении (Лебедева В.А. и соавт., 2007).

Дисфункция печени является одним из основных факторов, обуславливающих либо невозможность проведения противоопухолевого лечения вообще, либо диктующих необходимость существенного снижения дозы химиопрепаратов. Так, согласно существующим руководствам по химиотерапии, повышение уровня общего билирубина в 5 раз (то есть до 100 мкм/л) является абсолютным противопоказанием для проведения любого варианта системной химиотерапии. При гипербилирибинемии выше 60 мкм/л необходима редукция дозы большинства химиопрепаратов до 25 % от необходимой. Однако известно, что наряду с чувствительностью опухоли к химиопрепаратам, дозовая интенсивность курса химиотерапии является основным фактором, определяющим эффективность ответа опухоли на проводимое лечение. Как показывает практика, даже при незначительной гипербилирибинемии (до 30 мкм/л) или гипертрансаминаземии химиотерапевты склонны либо отказывать в специальн-

ном лечении и назначать гепатопротекторные препараты, либо проводить его в неадекватных режимах дозирования. Однако низкая эффективность гепатопротекторных препаратов при дисфункциях печени, обусловленных метастатическим поражением органа, общеизвестна. Существуют исследования, доказавшие эффективность плазмафереза при печеночной дисфункции, обусловленной вирусным гепатитом В, причем использовался не только детоксикационный, но и заместительный эффект плазмафереза в условиях недостаточности синтетических функций печени (Alderley M., Grady J., 1995). Аналогичных исследований, касающихся онкологических пациентов, нуждающихся в противоопухолевой химиотерапии, в доступной литературе найти не удалось.

В связи с ограниченными возможностями основных методов лечения (хирургического, химио- и радиотерапевтического) надежды врачей и пациентов возлагаются на дополнительные альтернативные методы, в частности на экстракорпоральную фармакотерапию (ЭФТ), которая является одним из способов введения лекарственных препаратов, позволяющих уменьшить курсовую дозу препарата без ущерба для эффекта проводимой терапии (Костюченко А.Л., 2000).

Технологии ЭФТ постоянно совершенствуются. Сегодня медицина уже вплотную подошла к решению этой сложной проблемы. Одним из наиболее перспективных путей ее реализации является применение методов экстракорпоральной фармакотерапии, которые обеспечили себе широкое применение; их можно сравнить с «точечным бомбовым ударом» (Горбачев В.И., 2009).

Идея целенаправленной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям была актуальна всегда, но приблизиться к её разрешению удалось лишь в настоящее время благодаря разработке и внедрению в клиническую практику методов направленного транспорта (НТ). По мнению академика Е.И. Чазова (1987), характеризующего данную идеологию, «проблема направленного транспорта лекарств, впервые поставленная ещё в начале нашего столетия немецким учёным Паулем Эрлихом, приобрела особое значение в наши дни, когда удалось выяснить механизмы возникновения и развития многих заболеваний, а также благодаря созданию биологически активных соединений, способных воздействовать на многие патологические процессы на молекулярном уровне».

Направленный транспорт лекарственных средств в охваченную патологическим процессом зону позволяет, наряду с созданием в ней высокой концентрации вводимого препарата, максимально снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, а также терапевтическую дозу препарата и кратность введения. Он может быть основан на регионарном введении препаратов, на использовании различных носителей или векторов, обладающих тропностью к определённым органам или их клеткам. В качестве векторов обсуждается применение эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гормонов, ферментов, антител и т.д., что значительно повышает безопасность носителей для организма. Кроме того, достижение данной цели возможно применением микроконтейнеров, в качестве которых могут выступать ли-

посомы, капсулы из человеческого альбумина, магнитные микросфера, микрокапсулы из нейлона. При внутривенном введении можно добиться преимущественного оседания искусственных клеток в органах-мишениях (Генинг Т.П. и соавт., 1991; Карпушина И.А. и соавт., 2004).

В последнее время придается большое значение транспорту лекарственных средств через связывание их с мембранный клеток крови. Имеются сообщения о возможности использования в клинической практике аутологичной клеточной массы в качестве носителя антибактериального препарата (Генинг Т.П. и соавт., 1991; Лохвицкий С.В. и соавт., 1999).

Инкубация лейкоцитов, получаемых во время плазмафереза, с антибиотиком и корректором связывания (АТФ) приводит к насыщению клеток препаратом и созданию депо антибиотика во внутриклеточной среде. Лейкоциты переносят антибиотик в очаг воспаления. Вследствие замедленного высвобождения препарата из клеток в сосудистом русле, по сравнению с обычным введением, значительно удлиняется период сохранения в крови эффективных терапевтических концентраций. Клиническая результативность направленного транспорта антибиотиков проявляется в более ранних сроках нормализации состояния больных и снижении числа послеоперационных гнойных осложнений (Бельских А.Н. и соавт., 2003).

Так, придерживаясь ведущей роли лейкоцитов в эффективности, экстракорпоральной антибиотикотерапии, А.Л. Костюченко рекомендует для получения определённого тера-

певтического эффекта инкубировать с антибиотиком не менее трех миллиардов клеток взрослого человека. Сеансы трансфузии клеток, экстракорпорально нагруженных бактерицидным антибиотиком, должны повторяться с учётом клинических данных каждые 48 ч.

И.А. Карпушина и соавт. сообщают о применении НТ антибиотиков в комплексном лечении острого панкреатита. Проведение НТ в данном случае обеспечивалось получением аутолейкоцитов при помощи аппаратного цитофереза. Рабочая доза аутолейкоцитов была не менее  $10 \times 10^{12}$ , а кратность применения разовой дозы препарата составила 1 раз в 24-48 ч в зависимости от состояния больного. Повышение фиксации антибактериального препарата клеткой достигалось воздействием на аутовзвесь красным светом гелий-неонового лазера с длиной волны 633 нм (частично за счёт прайминга, частично за счёт фагоцитоза).

Оригинальную методику приводят С.В. Лохвицкий, Д.А. Швецов. НТ антибиотиков осуществляется с клеточной взвесью из малых объёмов крови. Д.А. Швецов применяет данный метод в лечении неспецифических воспалительных заболеваний лёгких и плевры. Для «загрузки» антибиотиком автор использует клеточную массу, полученную после осаждения в присутствии полиглюкина форменных элементов, содержащихся в 20 мл крови.

Клинический эффект двух приведённых методов является идентичным по качественным и количественным параметрам. При введении антибиотика с клетками крови существенно меняется клиническая его фармакокинетика, что вы-

ражается в избирательном накоплении их в очагах воспаления в лёгком или плевре и длительном поддержании в них высоких терапевтических концентраций препаратов.

Однако методика направленного транспорта лекарственных веществ несовершенна, поскольку используется различными авторами в собственных модификациях. В связи с этим представляется актуальным поиск новых методик, альтернативных традиционным способам введения лекарственных препаратов и удобных для клинического применения.

## **ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ЛЕЙКОПЕНИИ**

При построении модели экстракорпоральной фармакокоррекции лейкопении чаще всего интересует отправная точка методики: время оптимальной инкубации гепатопротектора с клетками крови. Стоит отметить, что изучение фармакокинетики и фармакодинамики многокомпонентных лекарственных препаратов всегда вызывало определенные трудности. А поскольку эссенциале Н является сложным по составу препаратом, содержащим ELP-субстанции и эссенциальные фосфолипиды, осуществлено исследование особенностей связывания эссенциале Н с кровью с использованием метода ультрафиолетовой абсорбционной спектроскопии. Применение данной методики возможно только при наличии оригинального спектра поглощения эссенциале Н и суперната, поэтому сначала был проведен поиск спектров исследуемых веществ, а затем анализ спектров поглощения при

различных временных интервалах препарата с клетками крови.

## **Лабораторные методы исследования, используемые при моделировании метода**

Методика ультрафиолетовой абсорбционной спектроскопии по оптимизации времени экспозиции гепатопротектора эссенциале Н с клетками крови разрабатывалась с кровью здоровых доноров (*in vitro*) (10 человек) и состояла в следующем: в стандартный гемокон с остаточным объемом консерванта 21 мл производилась эксфузия 150 мл крови, которая затем центрифугировалась в течение 15 мин при скорости 2000 об/мин. После разделения крови на компоненты нативная плазма возвращалась донору-добровольцу. К 60 мл оставшейся клеточной массы крови добавляли эссенциале Н в объеме 1,54 мл и корректор связывания – аденоzinтрифосфорную кислоту – в объеме 0,5 мл. Смесь помещали в терmostат при температуре 37°C, затем при наступлении необходимой временной экспозиции, составляющей 10 с, 5, 10, 15 и 20 мин, из гемокона отбирались лабораторные пробы смеси в объеме 10 мл. Проба перемешивалась с пятью миллилитрами физиологического раствора и центрифугировалась в течение 5 минут при 2000 об/мин. Супернатант разделялся на две пробы по 2,5 миллилита и исследовался.

Исследования проводились при временной экспозиции 10 с, 5, 10, 15, 20 мин и включали в себя запись спектров поглощения (зависимость коэффициента поглощения от

длины волны) супернатанта и эссенциале Н в ультрафиолетовой спектральной области, компьютерное преобразование полученных спектров в энергетическую шкалу и последующий математический анализ контуров полос. УФ-спектральная область была выбрана потому, что белковые фракции супернатанта и фосфолипиды эссенциале Н в этом диапазоне имеют интенсивные электронные переходы, включающие и колебательно-вращательные (Гиллем А., 1957).

Измерение спектров поглощения супернатанта и эссенциале Н производилось на компьютеризированном спектрально-вычислительном комплексе, который предназначен для различных видов спектральных исследований в диапазоне от 190 до 1200 нм.

**Коэффициент поглощения  $k$  [см<sup>-1</sup>]** определяется по формуле *Бугера-Ламберта-Бэра* (Карнаухова Л.И. и соавт., 1994):

$$I = I_0 e^{-kl},$$

где  $I$  – интенсивность излучения с этой же длиной волны на выходе из образца;

$I_0$  – падающая интенсивность излучения с длиной волны  $\lambda$  на измеряемый образец (кювету с жидкостью);

$e = 2,781828\dots$  – натуральное число;

$l$  – оптическая длина пути (толщина слоя).

Коэффициент поглощения является удобной величиной, так как пропорционален концентрации  $N$  поглощающего вещества, которая измеряется количеством молекул в 1 см<sup>3</sup>:

$$k = \sigma N.$$

Коэффициент пропорциональности  $\sigma$  (эффективное сечение поглощения молекул исследуемого вещества) – величина постоянная для данного квантового перехода и определяется следующим образом:

$$(\lambda) = \frac{\text{Число переходов на 1 атом в 1 с}}{\text{Число падающих фотонов на площадь в } 1 \text{ см}^2 \text{ за 1 с}}.$$

Другими словами, эффективное сечение поглощения характеризует некоторую условную площадь, занимаемую атомом или молекулой. Для электродипольных переходов эта площадь находится в пределах от  $10^{-16}$  до  $10^{-18}$  см<sup>2</sup>. Если фотон (в приближении точечной корпускулы) попадает на эту площадь, то он поглощается.

Так как коэффициент поглощения эссенциале Н в ультрафиолетовой области находится в пределах от 0,2 см<sup>-1</sup> до 12000 см<sup>-1</sup>, то для записи длинноволновой УФ-компоненты спектра поглощения (далее – просто спектр) приходилось разводить эссенциале Н дистиллированной водой. Разведенный раствор помещали в кварцевую кювету толщиной 1 см и пропускали через него УФ монохроматизированное излучение от дейтериево-дуговой лампы ДДС-30 (190-360 нм). Использовался монохроматор МДР-12. Запись спектра поглощения эссенциале Н разделяли на две части. Первую часть спектра – коротковолновую область (190-240 нм) с высоким коэффициентом поглощения – регистрировали обычно в разведении 1:10000. Вторую часть спектра – длинноволновую область (241-360 нм) с более низким коэффициентом поглощения – регистрировали в разведении 1:200. Это было

сделано для более качественной записи спектра, имеющего большой динамический диапазон. После получения результатов каждая его часть умножалась на величину разведения.

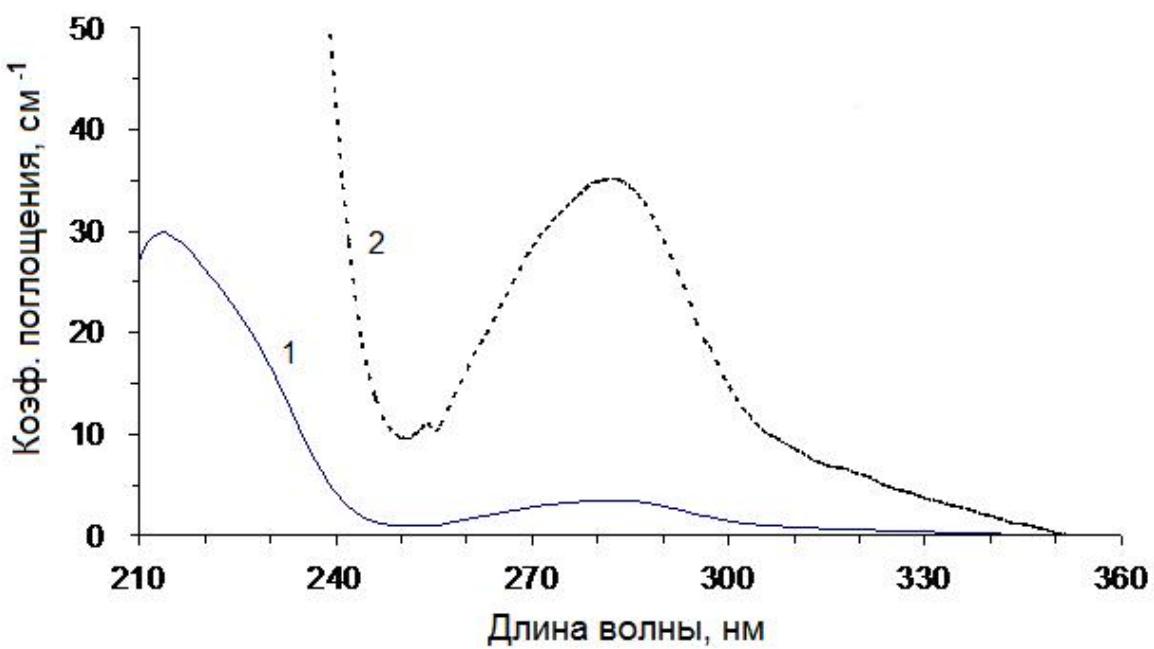
### **Накопление эссенциала Н на клетках крови в зависимости от времени экспозиции**

Для оценки концентрации препарата в смеси с клеточной массой крови разработана методика на основе прецизионных измерений и последующего компьютерного анализа спектров поглощения супернатанта и эссенциала Н в УФ области 210-360 нм. УФ-спектральная область была выбрана потому, что белковые фракции супернатанта и фосфолипиды эссенциала Н в этом диапазоне имеют интенсивные электронные переходы, включающие и колебательно-вращательные.

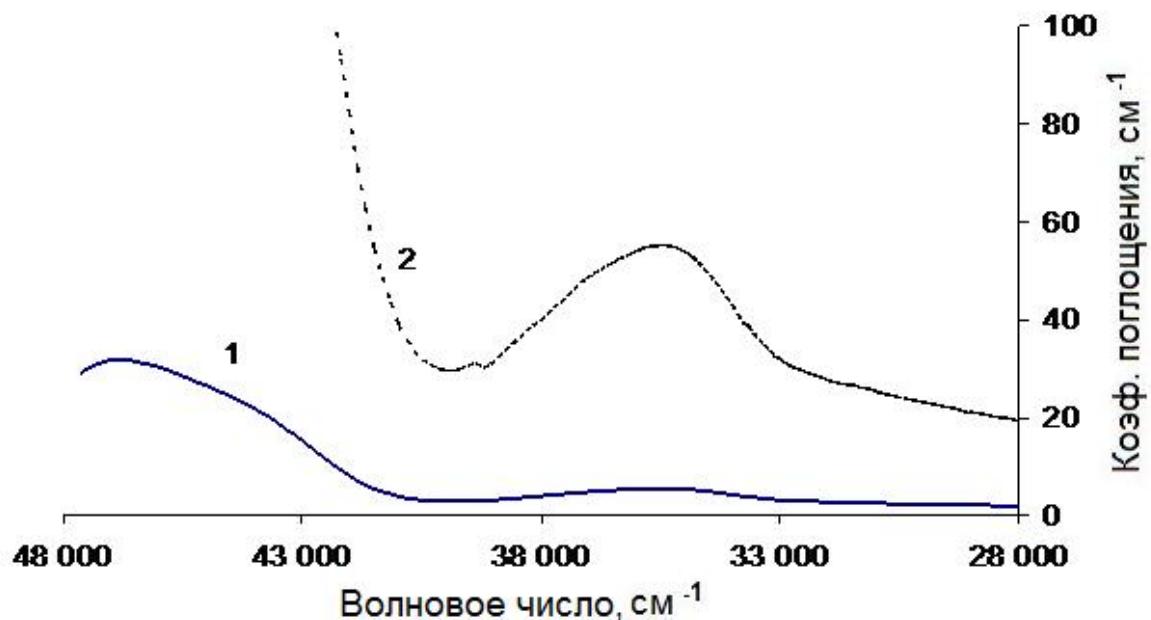
Так как коэффициент поглощения эссенциала Н в ультрафиолетовой области находится в пределах от  $0,2 \text{ см}^{-1}$  до  $\geq 12000 \text{ см}^{-1}$ , то для записи длинноволновой УФ компоненты спектра поглощения (далее просто спектр) приходилось разводить эссенциале Н водой. После проведения спектроскопии каждая часть спектра умножалась на величину разведения (Булатов М.И., Калинкин И.П., 1986).

### **Спектр поглощения надосадочной жидкости**

При исследовании надосадочной жидкости, не содержащей эссенциала Н (супернатанта), спектр поглощения имеет две полосы поглощения (их максимумы находятся на длинах волн  $< 210 \text{ нм}$  и  $282 \text{ нм}$ ). Спектр поглощения и энергетический спектр представлены на рисунках 3 и 4.



**Рис. 3.** Спектр поглощения супернатанта (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



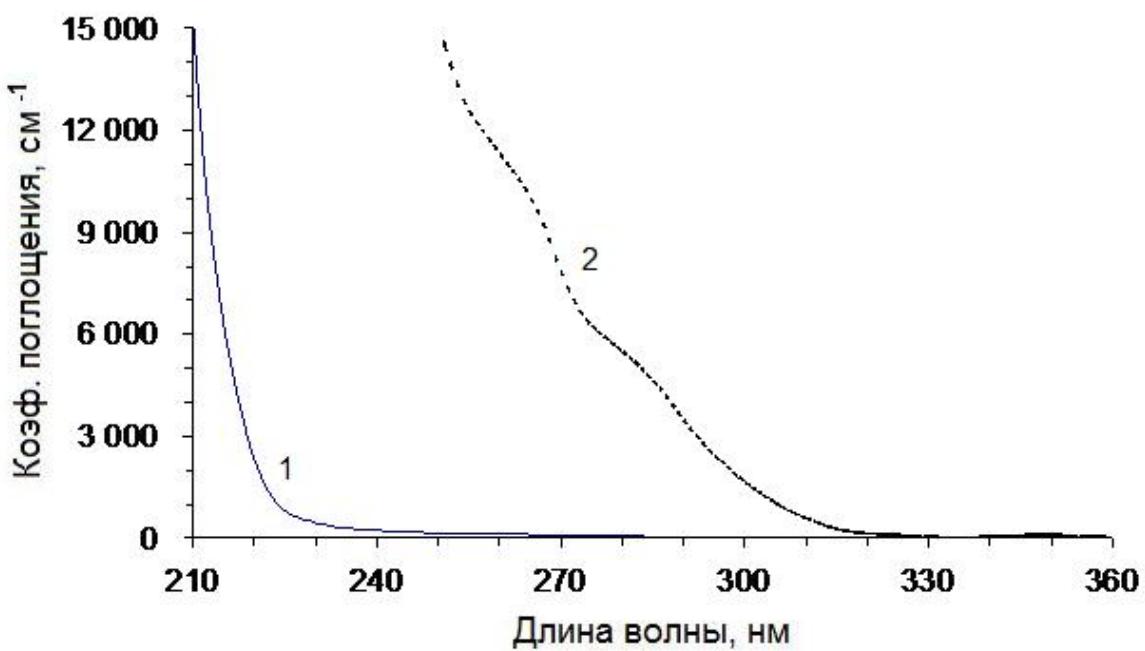
**Рис. 4.** Энергетический спектр супернатанта (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)

Вследствие поглощения воды на длинах волн короче 210 нм можно записать только длинноволновый склон первой полосы; он имеет экспоненциальный спад в энергетических координатах. Моделирование ожидаемого экспоненциального спада и его вычитание из спектра поглощения позволяет выделить две другие полосы. Максимум второй полосы приходится на длину волны 282 нм ( $35461 \text{ см}^{-1}$ ) и составляет  $k_{\max} = 3,52 \text{ см}^{-1}$ .

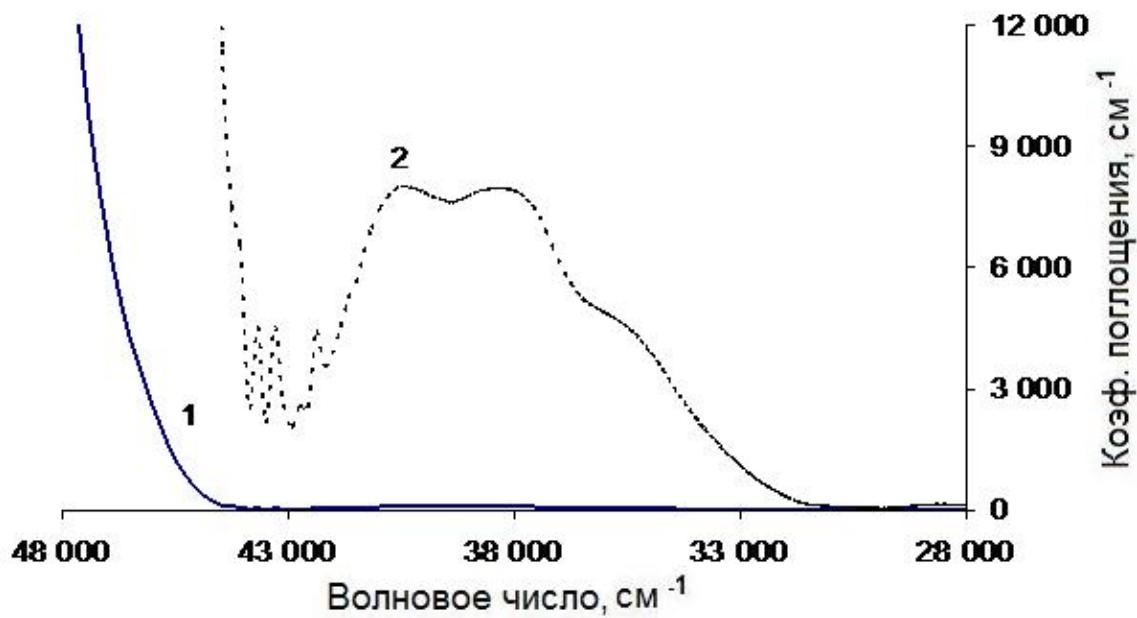
### **Спектр поглощения эссенциале Н**

Спектр поглощения эссенциале Н имеет пять полос поглощения (их максимумы находятся на длинах волн < 200, 247, 260, 285, 351 нм).

Вследствие поглощения воды на длинах волн короче 210 нм, записывается только длинноволновый склон первой полосы, который имеет экспоненциальный спад в энергетических координатах. Максимум второй полосы приходится на длину волны 247 нм ( $40486 \text{ см}^{-1}$ ),  $k_{\max}$  которой равен  $79,65 \text{ см}^{-1}$ . На третьей полосе с максимумом 260 нм ( $38462 \text{ см}^{-1}$ )  $k_{\max}$  составляет  $79,10 \text{ см}^{-1}$ ,  $k_{\max}$  четвертой полосы на длине волны 285 нм ( $35088 \text{ см}^{-1}$ ) равен  $39,95 \text{ см}^{-1}$ . Максимум пятой полосы находится на длине волны 351 нм ( $28490 \text{ см}^{-1}$ ) и  $k_{\max}$  составляет  $0,79 \text{ см}^{-1}$ . На длинах волн больше 350 нм поглощение незначительно. Спектр поглощения и энергетический спектр представлены на рисунках 5 и 6.



**Рис. 5.** Спектр поглощения эссенциале Н (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



**Рис. 6.** Энергетический спектр эссенциале Н (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)

## **Оценка степени связывания эссенциале Н с клетками крови**

Для оценки степени связывания эссенциале Н с клетками крови было выполнено исследование надосадочной жидкости, содержащей эссенциале Н при различных временных экспозициях методом ультрафиолетовой абсорбционной спектроскопии.

Спектр поглощения надосадочной жидкости, содержащей эссенциале Н, имеет три полосы поглощения для разных времен экспозиции (их максимумы находятся на длинах волн 215-220, 277-282 и 332-344 нм) (табл. 1).

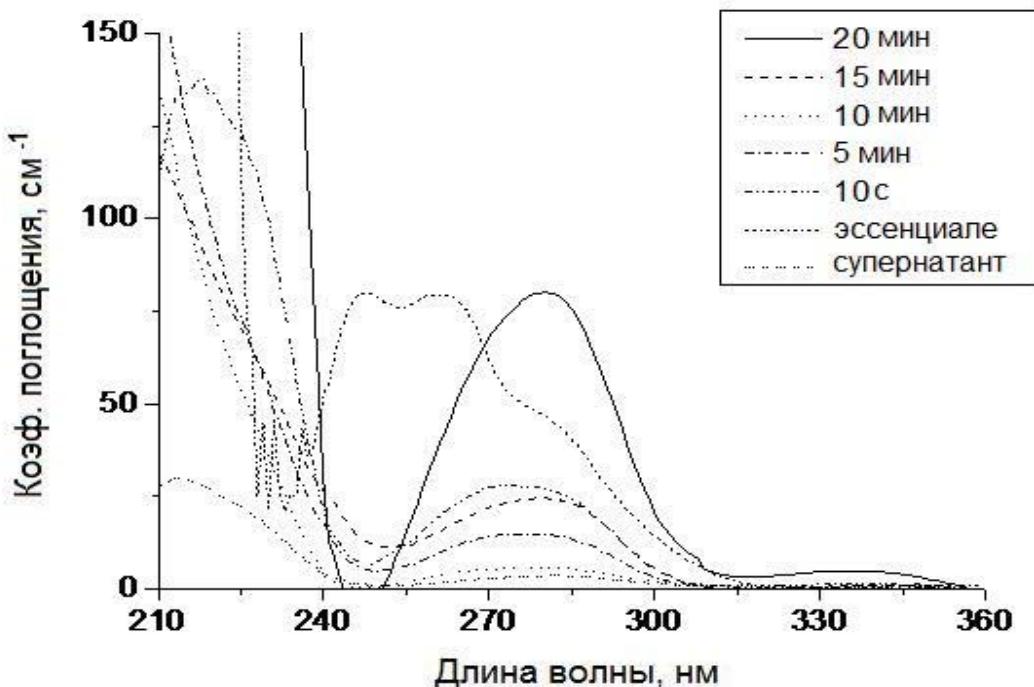
Таблица 1

Полосы поглощения смеси супернатанта и эссенциале Н

Время экспо- зиции, мин	217,5 нм (45977 см <sup>-1</sup> )		279,5 нм (35778 см <sup>-1</sup> )		338 нм (29586 см <sup>-1</sup> )	
	$k_{\max}$ , см <sup>-1</sup>	$\lambda$ , нм	$k_{\max}$ , см <sup>-1</sup>	$\lambda$ , нм	$k_{\max}$ , см <sup>-1</sup>	$\lambda$ , нм
20	544,16	220	80,16	280	4,78	332
15	-	< 210	24,46	280	0,88	337
10	-	< 210	5,8	279	-	-
5	-	< 210	14,86	276	0,77	340
10 с	138,21	218	27,91	282	1,43	340

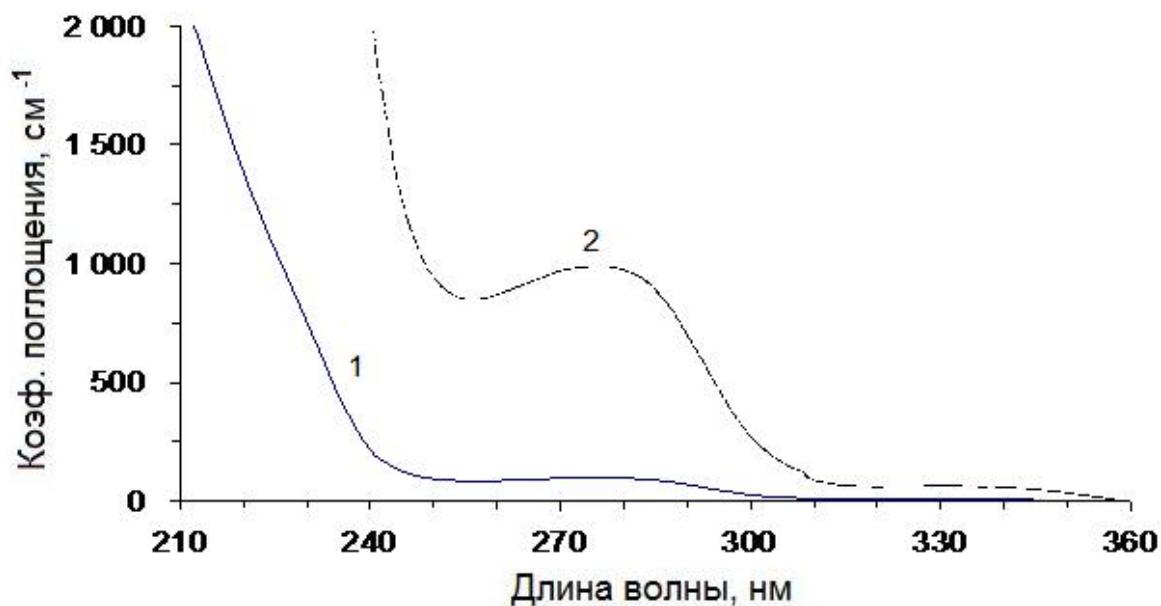
Вследствие поглощения воды на длинах волн короче 210 нм можно записать только длинноволновый склон первой полосы; он имеет экспоненциальный спад в энергетических координатах. Моделирование ожидаемого экспоненциально-го спада и его вычитание из спектра поглощения позволяют выделить две другие полосы. Вторая полоса (максимум 277-282 нм) – пик полосы приходится на длину волны 279,5 нм (35778 см<sup>-1</sup>) и составляет  $k_{\max} =$  от 5,8 до 186,24 см<sup>-1</sup>. Третья

полоса (максимум 332–344 нм) – пик полосы приходится на длину волны 338 нм ( $29586 \text{ см}^{-1}$ ) и составляет  $k_{\max}$  = от 1,43 до 49,93  $\text{см}^{-1}$ . На длинах волн больше 345 нм поглощение несущественно (рис. 7).

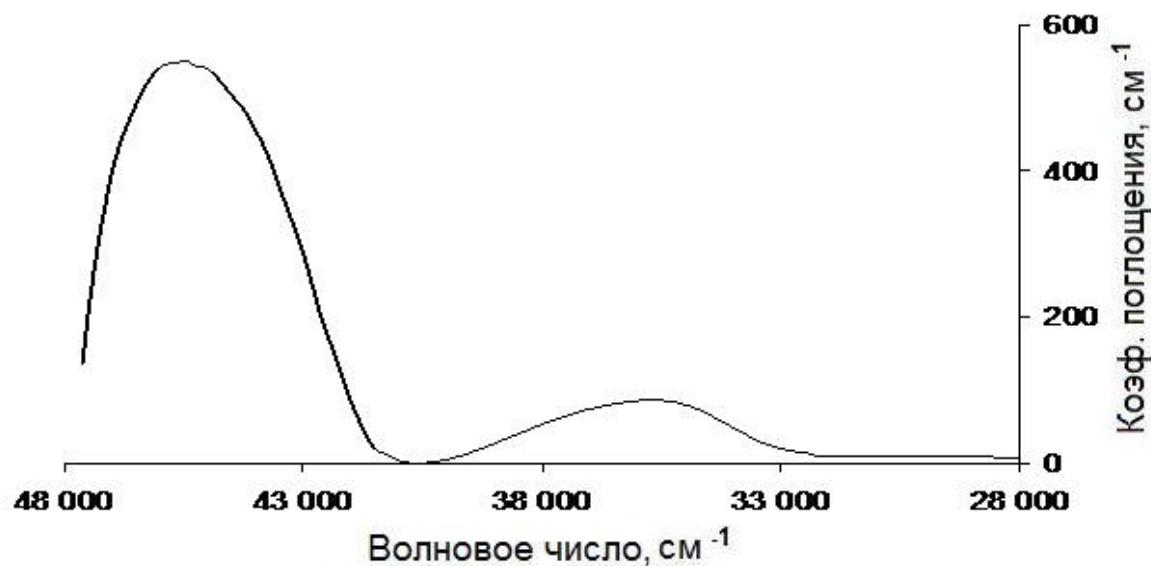


**Рис. 7.** Спектр поглощения супернатанта и эссенциале Н при различных временных отрезках экспозиции

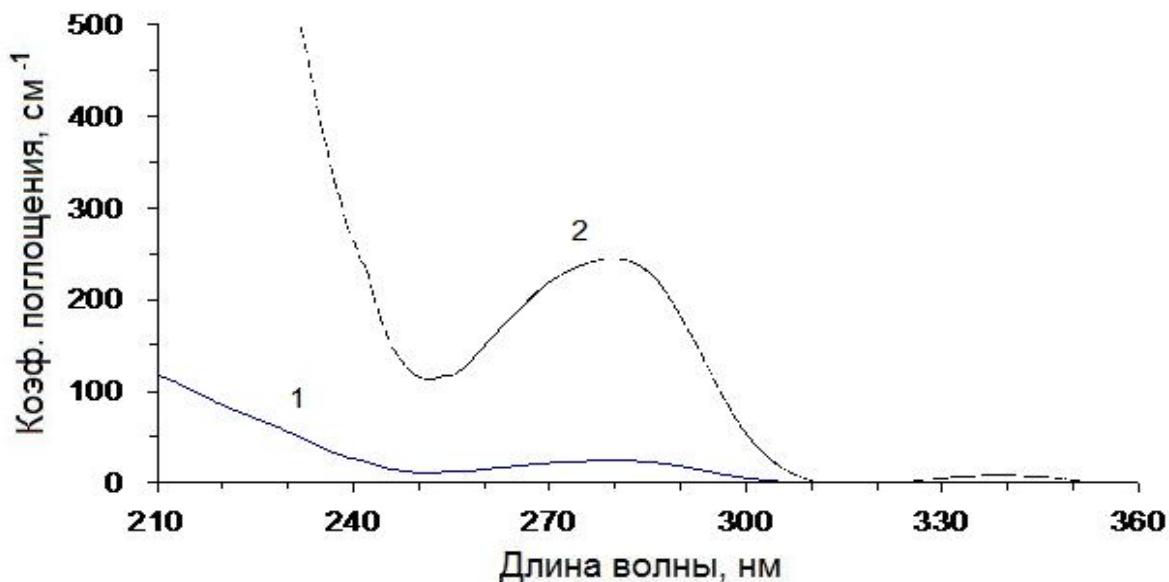
Для более точного описания спектр поглощения анализировали в энергетической шкале, выраженной в электронвольтах или в волновых числах  $\nu$  ( $\text{см}^{-1}$ ) по формуле  $\nu = 1/\lambda$ , где длина волны выражена в сантиметрах. Перевод спектра поглощения супернатанта осуществлялся в диапазоне от 210 нм, что соответствует волновому числу, равному  $48000 \text{ см}^{-1}$ , до 360 нм ( $\nu \approx 28000 \text{ см}^{-1}$ ) (рис. 8–17).



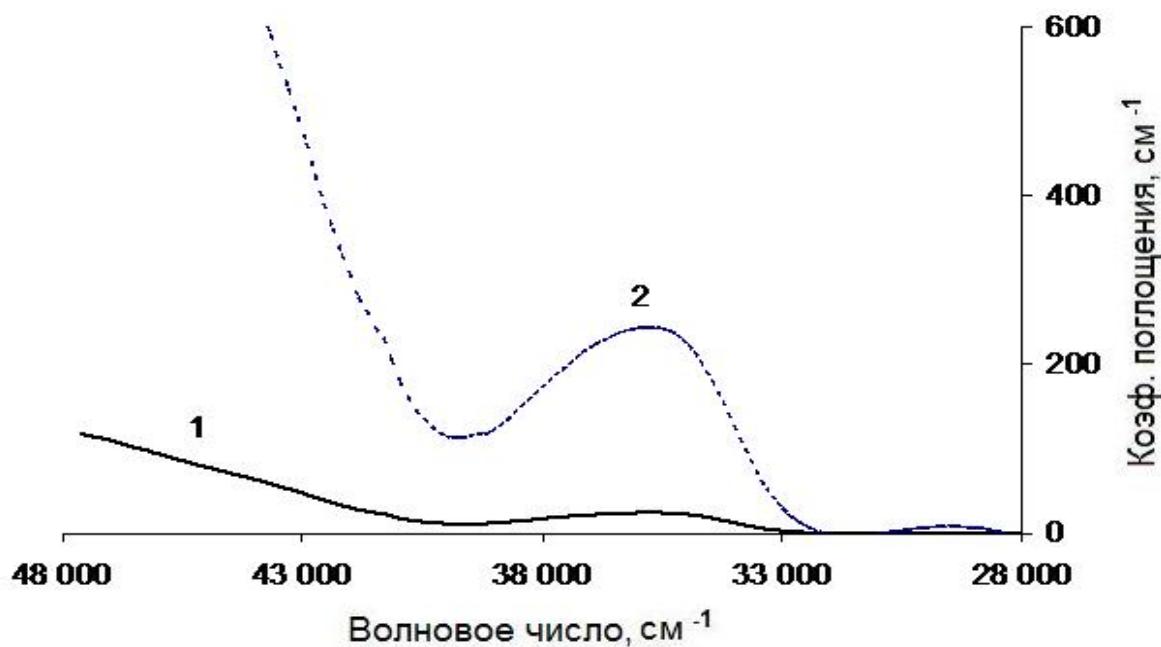
**Рис. 8.** Спектр поглощения супернатант+эссенциале Н при экспозиции 20 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



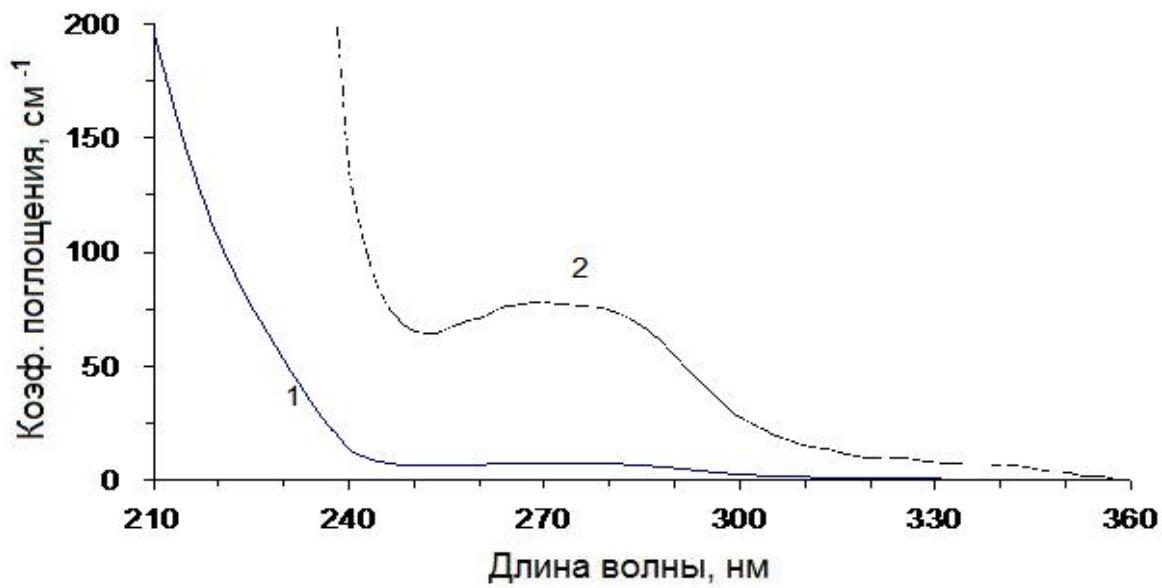
**Рис. 9.** Энергетический спектр супернатант + эссенциале Н при экспозиции 20 мин



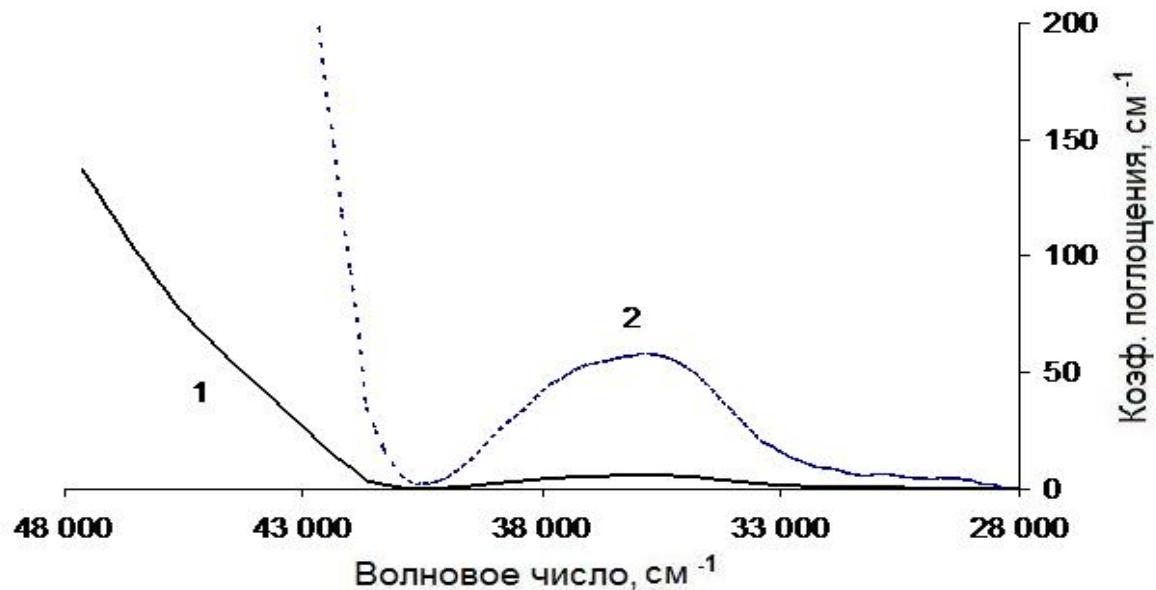
**Рис. 10.** Спектр поглощения супернатант + эссенциале Н при экспозиции 15 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



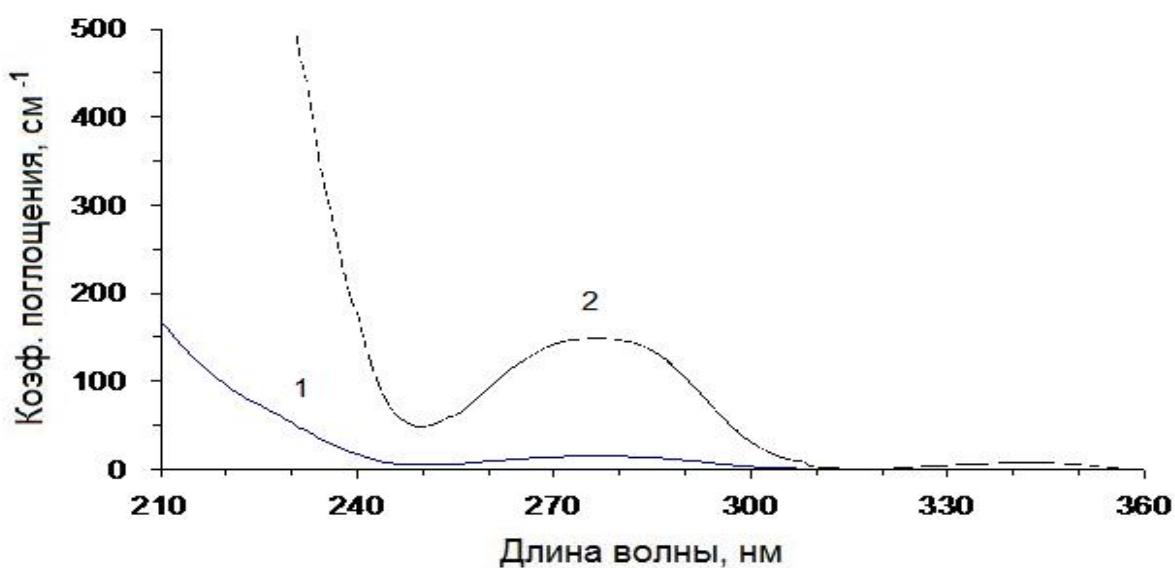
**Рис. 11.** Энергетический спектр супернатант + эссенциале Н при экспозиции 15 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



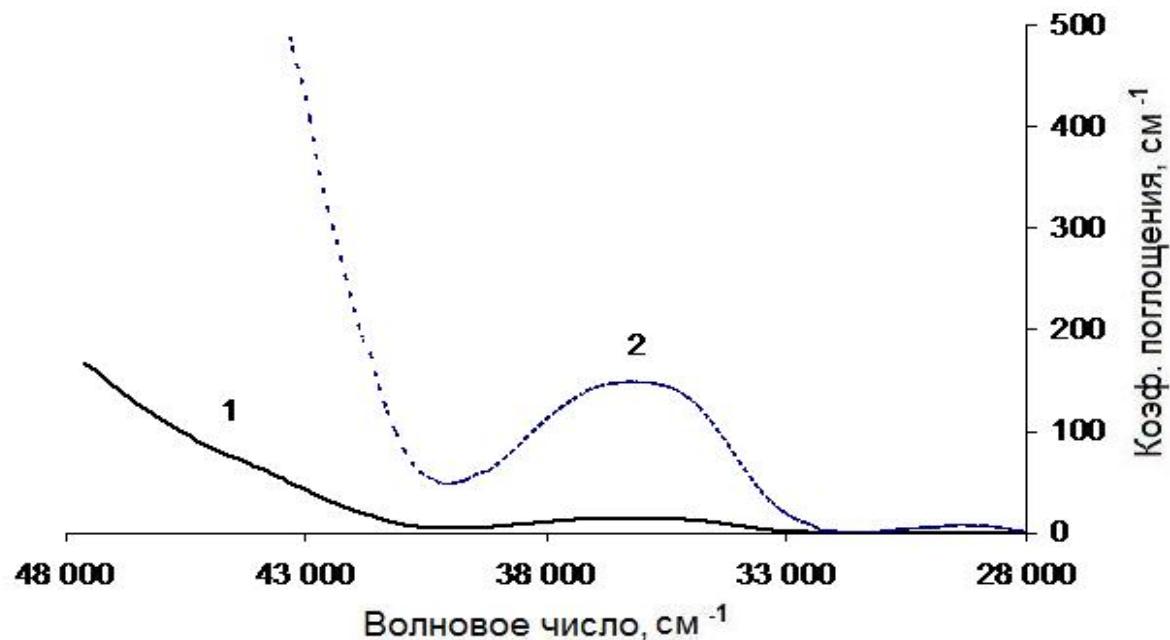
**Рис. 12.** Спектр поглощения супернатант + эссенциале Н при экспозиции 10 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



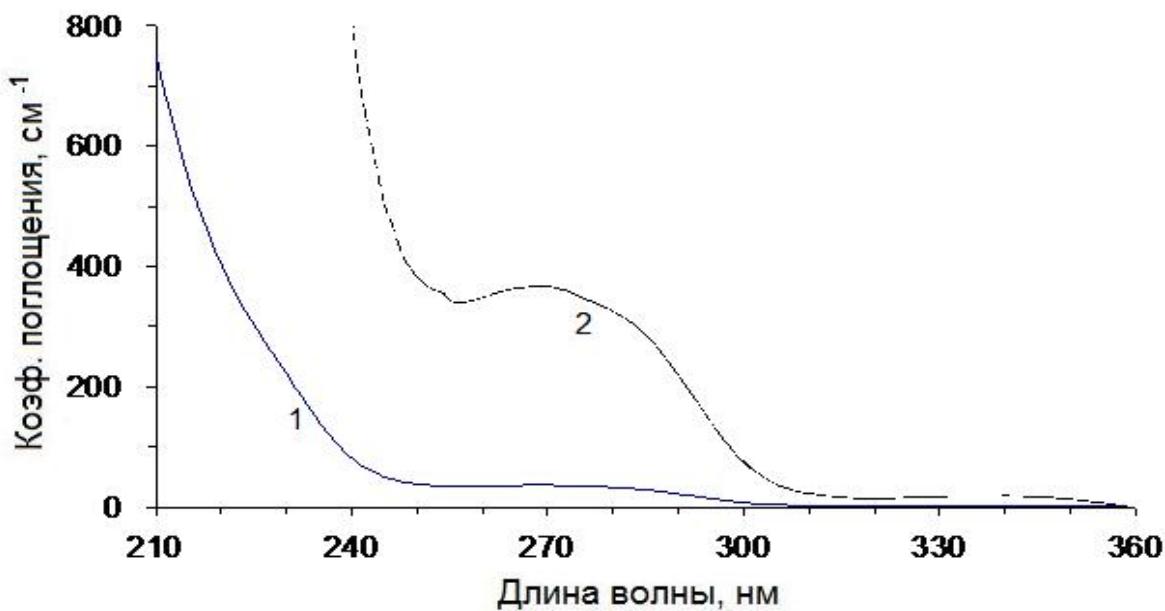
**Рис. 13.** Энергетический спектр супернатант + эссенциале Н при экспозиции 10 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



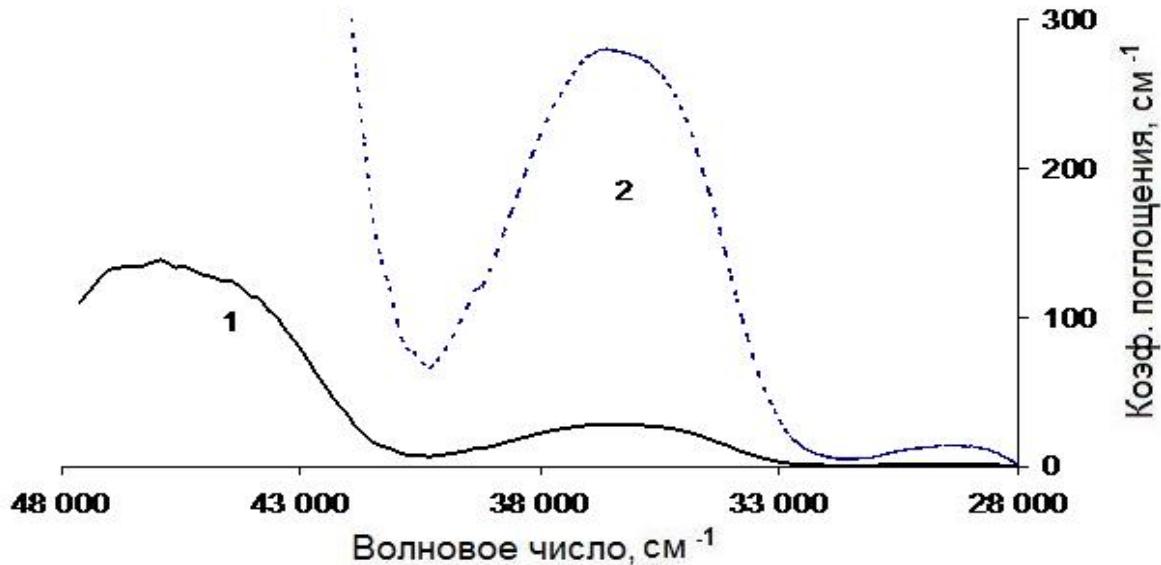
**Рис. 14.** Спектр поглощения супернатант + эссенциале Н при экспозиции 5 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



**Рис. 15.** Энергетический спектр супернатант + эссенциале Н при экспозиции 5 мин (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



**Рис. 16.** Спектр поглощения супернатант + эссенциале Н с экспозицией 10 с (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)



**Рис. 17.** Энергетический спектр супернатант + эссенциале Н с экспозицией 10 с (кривая 1) и длинноволновая часть спектра, растянутая в 10 раз по коэффициенту поглощения (кривая 2)

Числовые данные площадей под пиком кривой, рассчитанные с помощью программы «Origin 8 модуль Spectroscopy» и демонстрирующие концентрацию препарата в супернатанте, представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Площади под пиком смеси супернатанта и эссенциале Н  
в различных временных отрезках экспозиции

Время экспозиции смеси супернатанта и эссенциале Н	Площадь под пиком (концентрация), $\text{см}^{-2}$	Начало пика, нм	Конец пика, нм	Центр пика, нм	Максимум пика, $\text{см}^{-1}$
20 мин	3155,3 (3128,8-3179,0)**	255	307	280	90,16
15 мин	546,6 (544,78-548,36)*	248	310	282	18,61
10 мин	183,1 (182,70-183,35)**	248	310	279	5,26
5 мин	337,02 (336,68-337,43)**	248	310	279	11,31
10 с	765,8 (764,47-767,43)*	248	310	276	23,17
Эссенциале (чистый препарат) 0 с	800,1 (798,96-801,27)	240	251	247	79,95
Супернатант (вне смеси) 0 с	161,4 (160,78-162,01)	251	287	282	5,52

\*  $p_w < 0,05$  в сравнении с супернатантом (вне смеси);

\*\*  $p_w < 0,05$  в сравнении с супернатантом (вне смеси) и с эссенциале Н (чистый препарат).

Площадь под пиком прямо пропорциональна концентрации исследуемого вещества. Следовательно, площадь под пиком чистого эссенциале Н ( $800,1 \text{ см}^{-2}$ ) соответствует 100 %. После экспозиции, равной десяти секундам и пяти минутам, препарата с клеточной массой и последующего исследования получаемого супернатанта площадь под его пиками составила 765,8 и  $337,03 \text{ см}^{-2}$  соответственно. Следова-

тельно, при десятисекундной экспозиции концентрация эссенциале в супернатанте уменьшается на 4,29 %, а при пятиминутной – на 57,88 %, что говорит о связывании лекарственного вещества с клетками на соответствующее количество процентов. При увеличении времени экспозиции до 10 мин площадь под пиком снижается до  $183,11 \text{ см}^{-2}$ , что свидетельствует о связывании препарата на 77,12 %. Дальнейший рост экспозиции до 15 мин увеличивает концентрацию препарата в супернатанте до  $546,62 \text{ см}^{-2}$  и свидетельствует о связывании всего на 31,69 % введенного количества эссенциале Н. Несколько неожиданные изменения концентрации препарата были отмечены при экспозиции, составляющей 20 мин. Площадь под пиком при данной экспозиции достигает уровня  $3155,3 \text{ см}^{-2}$ , что выше концентрации чистого эссенциале Н в 2,94 раза. Это обуславливается появлением выраженного гемолиза эритроцитов и наложением спектра естественных фосфолипидов клеток на спектр эссенциале Н.

Анализ полученных данных показал, что при экспозиции эссенциале Н с клеточной массой крови в течение 10 мин площадь под пиком в супернатанте составляет  $183,11 \text{ см}^{-2}$ , что ниже концентрации чистого эссенциале Н на 77,12 %. Данный факт говорит о том, что именно 77,12 % препарата при 10-минутном интервале связывается с клетками крови, а 22,88 % эссенциале Н регистрируются в супернатанте в свободном виде.

## **Уровень гемолиза в зависимости от времени экспозиции эссенциале Н с клеточной массой крови**

В ходе спектроскопического исследования динамики накопления эссенциале Н были отмечены признаки гемолиза. В клинической практике появление гемолизированных эритроцитов не позволяло трансфузировать экстракорпорально обработанную смесь пациентам, так как это могло повлечь за собой ряд осложнений. В связи с данным фактом было произведено изучение времени наступления гемолиза. С этой целью выполнен анализ процентного содержания внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) относительно уровня гемоглобина в цельной крови. Регистрацию уровня ВЭГ проводили гемиглобинцианидным методом (Левина Л.Д. и соавт., 1993). Концентрацию гемоглобина в крови определяли унифицированным гемиглобинцианидным методом, предложенным В.И. Пупковой и соавт. (2001). Использовали те же временные интервалы, что и при УФ-спектроскопии. При исследовании степени гемолиза в качестве контроля использовали водный раствор гемоглобина трижды отмытых в физиологическом растворе эритроцитов. Определение уровня физиологической нормы проводили в крови доноров-добровольцев с помощью вышеописанных методов.

Индекс деструкции эритроцитов (ИДсЭ, %) в крови рассчитывали по формуле И.А. Шпирлинга и соавт. (2002) с целью определения интенсивности внутрисосудистого гемолиза:

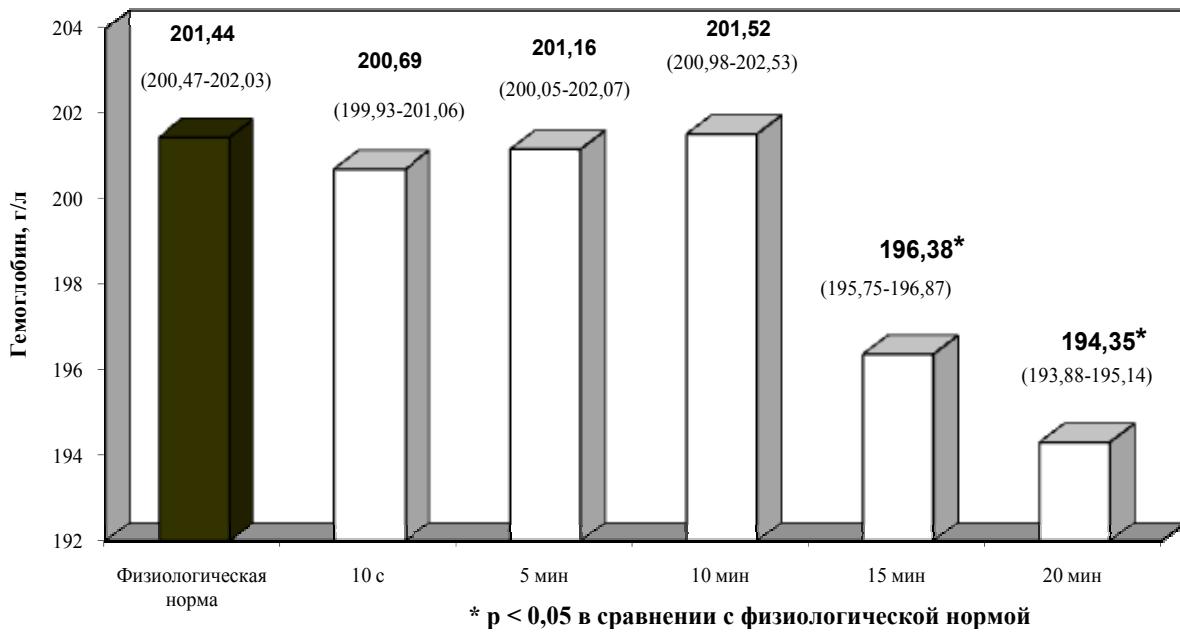
$$\text{ИДсЭ} = \frac{\text{ВЭГ}}{\text{Нb}} \times 100,$$

где ВЭГ – уровень внеэритроцитарного гемоглобина, г/л;

Нb – концентрация гемоглобина в крови, г/л.

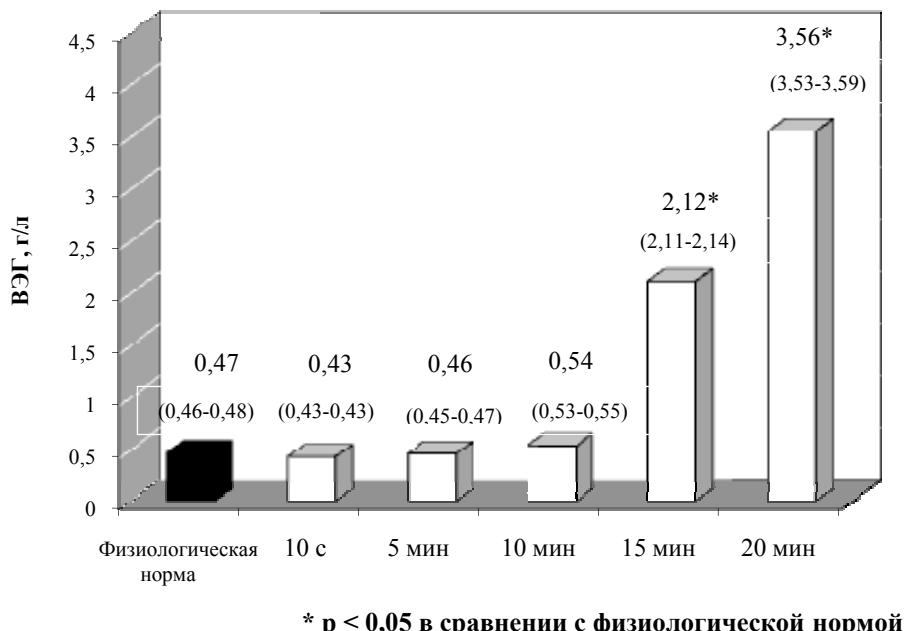
Проба смеси для исследования уровня гемоглобина, используемого в приведенной формуле, забиралась из «гемокона» с клеточной массой после добавления 100 мл физиологического раствора и изучалась обычным методом. Анализу подвергались уровни гемоглобина крови, внеэритроцитарного гемоглобина и индекс деструкции эритроцитов в зависимости от времени экспозиции.

При изучении данных показателей выявлено, что при инкубации препарата с клетками крови с экспозицией, составляющей десять секунд и пять минут, уровень гемоглобина крови составляет 200,69 (199,93-201,06) и 201,16 (200,05-202,07) г/л соответственно. Уровень гемоглобина крови при экспозиции в течение 10 мин составляет 201,52 (200,98-202,53) г/л и также достоверно не превышает уровень физиологической нормы. Но уже при экспозиции в 15 мин было отмечено снижение уровня гемоглобина до 196,38 (195,75-196,87) г/л, что ниже физиологической нормы на 2,5 %. Уровень гемоглобина крови при дальнейшей экспозиции в течение 20 мин снижается и достигает 194,4 1(193,88-195,14) г/л, что отличает показатель от физиологической нормы на 3,5 % (рис. 18).



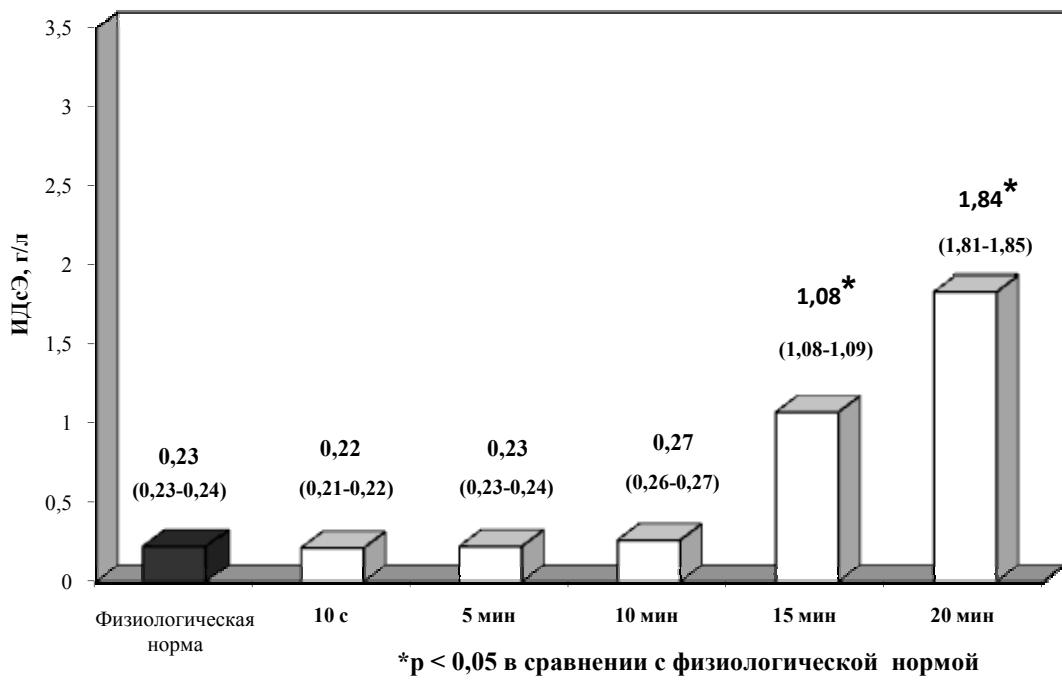
**Рис. 18.** Уровень гемоглобина клеточной массы крови в зависимости от времени экспозиции эссенциале Н

Анализ уровня внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) выявил изменения, обратно пропорциональные динамике уровня гемоглобина клеточной массы крови, то есть при инкубации препарата с клетками крови с экспозицией, составляющей десять секунд и пять минут, уровень ВЭГ составляет 0,43 (0,43-0,43) и 0,46 (0,45-0,47) г/л соответственно. При экспозиции препарата в течение 10 мин уровень ВЭГ составил 0,54 (0,53-0,55) г/л. Однако уже при экспозиции препарата с клеточной массой крови в течение 15 мин происходит рост уровня ВЭГ до 2,12 (3,53-3,59) г/л, что значительно превышает физиологическую норму в 4,5 раза. При дальнейшей экспозиции, составляющей 20 мин, уровень ВЭГ превышает физиологический в 7,6 раза и составляет 3,56 (3,53-3,59) г/л (рис. 19).



**Рис. 19.** Внеэритроцитарный гемоглобин в клеточной массе крови в зависимости от времени экспозиции эссенциале Н

При исследовании последнего из выбранных показателей, а именно индекса деструкции эритроцитов (ИДсЭ), выявлено, что при экспозиции препарата с клетками крови пять минут и десять секунд ИДсЭ составляет 0,23 (0,23-0,24) г/л и 0,22 (0,21-0,22). При экспозиции в течение 10 мин ИДсЭ составил 0,27 (0,26-0,27) г/л, что также соответствует границам физиологической нормы. Но уже при экспозиции в 15 мин отмечается значительное увеличение уровня ИДсЭ до 1,08 (1,08-1,09), что выше нормальных значений в 4,7 раза. Уровень ИДсЭ при экспозиции в течение 20 мин увеличивается и достигает 1,84 (1,81-1,85) г/л, значительно превышая физиологическую норму в 8 раз (рис. 20).

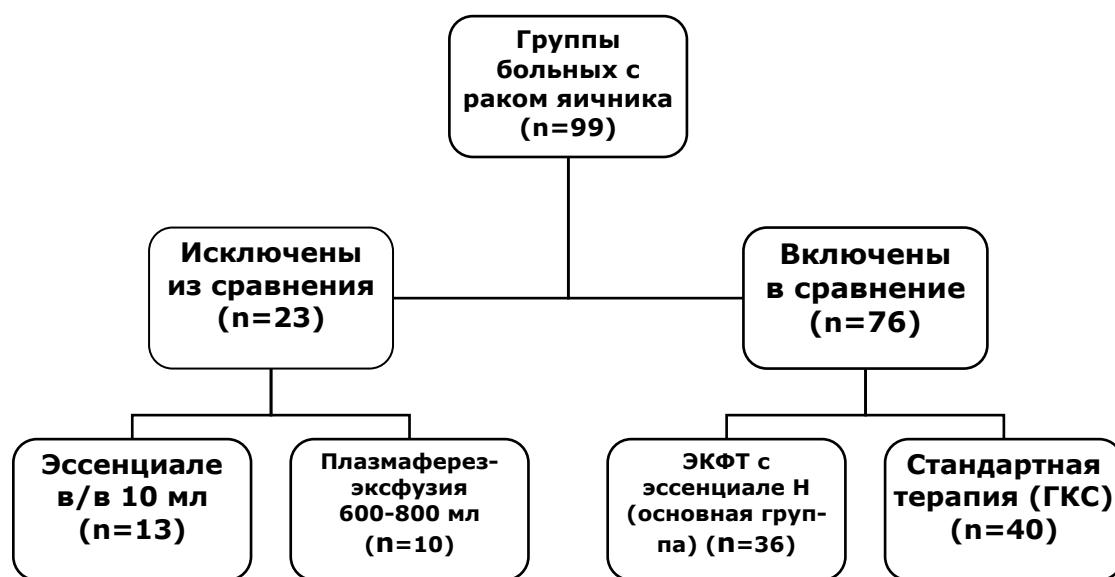


**Рис. 20.** Индекс деструкции эритроцитов в зависимости от времени экспозиции эссенциале Н

Таким образом, экспериментально показано, что степень гемолиза при экспозиции препарата в течение 10 мин не превышает физиологическую норму, что позволяет применять смесь клеточной массы крови с эссенциале Н именно при данном времени инкубации. Дальнейший рост степени гемолиза при увеличении экспозиции связывания не позволяет применять данную лекарственно-клеточную композицию, в связи с большим риском осложнений со стороны пациента.

## **Клиническая характеристика больных раком яичника**

Клиническая часть выполнялась на основе проведенного анализа материалов клинико-морфологических данных 76 больных раком яичника, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации Иркутского областного онкологического диспансера с 2001 по 2004 гг. включительно. Дизайн исследования представлен на рисунке 21.



**Рис. 21.** Дизайн исследования

В качестве характеристики, отражающей выраженность побочных эффектов химиотерапии и их динамику, был выбран лейкопенический симптом, сопровождающий течение любого онкологического процесса.

В клинических наблюдениях пациенты, отобранные методом случайной выборки, в зависимости от способа коррекции лейкопении на этапе адъюvantной ПХТ были разделены на две сопоставимые группы:

- основная группа (ОГ) ( $n = 36$ ) – больные, получившие лечение, включающее методику направленного транспорта эссенциала Н;
- группа клинического сравнения (ГКС) ( $n = 40$ ) – больные, получившие стандартное лечение побочных эффектов химиотерапии, включающее в себя гемостимуляцию.

***Критерии включения в исследование:***

- согласие больной на проведение исследования;
- диагноз рака яичника подтвержден цитологически и гистологически;
- Т2сNoMo, Т3сNoMo стадия;
- показатель общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) от 1 до 3 баллов;
- проведение адъювантной химиотерапии как компонента комплексного лечения заболевания (первая линия);
- лейкопения 2-3 степени (по классификации ВОЗ), развившаяся не ранее 9-10 сут после проведения курса химиотерапии;
- отсутствие противопоказаний к проведению дискретного плазмафереза.

***Критерии исключения больных из исследования:***

- отказ больного от проведения исследования;
- наличие в анамнезе других злокачественных новообразований;
- лейкопения 1 или 4 степени, развившаяся не ранее 9-10 сут после проведения курса химиотерапии;

- декомпенсированное состояние сердечно-сосудистой системы, гемоконцентрация Ht > 0,6;
- наличие метастазов;
- невыполнение протокола клинического и лабораторного обследований.

Основные исходные клинические параметры больных представлены в таблице 3.

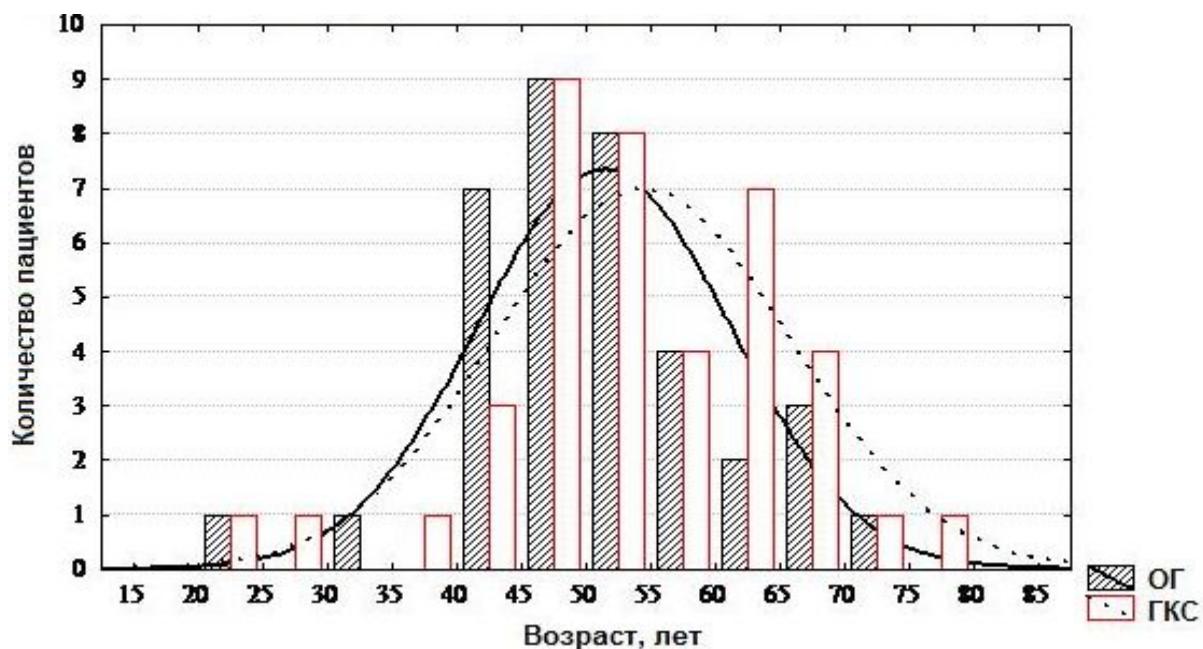
Таблица 3

Клиническая характеристика больных раком яичника (%)

Параметры сравнения	ОГ		ГКС	
	абс.	%	абс.	%
Всего больных	36	47,4	40	53,3
Средний возраст, годы (M±σ)		51,2±9,8		54,2±11,4
Стадия				
T2cNoMo	12	33,3	15	37,5
1	2	3	4	5
T3cNoMo	24	66,7	25	62,5
Степень дифференцировки опухоли:				
G0	2	5,6	4	10,0
G1	2	5,6	3	7,5
G2	21	58,3	15	37,5
G3	11	30,5	18	45,0
Гистология:				
папиллярная серозная цистаденокарцинома, аденокарцинома	15	41,7	18	45,0
гранулезоклеточная, опухоль злокачественная, железисто-папиллярный рак,	9	25,1	6	15,0
текома злокачественная	4	11,1	6	15,0
текома злокачественная	5	13,8	4	10,0
текома злокачественная	3	8,3	6	15,0
Состояние пациента по шкале ECOG-БОЗ, баллы				
1	12	33,3	14	35,0
2	16	44,4	21	52,5
3	8	22,3	5	12,5

Примечание.  $p > 0,05$  во всех случаях при межгрупповом сравнении.

Средний возраст больных основной группы на момент включения в исследование составлял  $51,2 \pm 9,8$  лет (от 23 до 74 лет), а в ГКС –  $54,2 \pm 11,4$  лет (от 21 года до 78 лет). Возрастной пик заболеваемости в обеих группах приходится на возрастной период 40–59 лет (рис. 22).



**Рис. 22.** Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по возрасту (%)

По степени распространения опухолевого процесса в исследуемых группах пациентов преобладала Т3cNoMo стадия заболевания (основная группа – 66,7 %, ГКС – 62,5 %) при отсутствии значимых различий.

Была определена степень опухолевой дифференцировки у всех больных в группах. Наибольшее количество злокачественных новообразований относилось к низкой и умеренной степени дифференцировки (основная группа – 88,8 %, ГКС – 82,5 %). Значимых различий в распределении паци-

енток в группах по степеням дифференцировки опухолевого процесса отмечено не было.

При гистологическом исследовании биоптата из опухоли у пациентов преобладала папиллярная серозная цистаденокарцинома (основная группа – 41,7 %, ГКС – 45,0 %).

Для оценки общего состояния пациенток использовалась шкала ECOG-ВОЗ, рекомендованная в 1988 году комитетом экспертов ВОЗ.

Таблица 4

Структура сопутствующей патологии в группах (%)

Сопутствующая патология	Основная группа		Группа клинического сравнения	
	n	%	n	%
Сердечно-сосудистая патология	18	43,9	20	38,5
Хронические заболевания органов пищеварения	10	24,4	15	28,8
Хронические заболевания легких	1	2,4	3	5,8
Заболевания мочеполовой системы	12	29,3	14	26,9
Всего	41	100,0	52	100,0

Примечание.  $p_f > 0,05$  во всех случаях при межгрупповом сравнении.

Общее состояние больных до начала лечения оценивалось в 1-3 балла. Авторами не было выявлено значимых различий общего состояния между группами (табл. 4). Сопутствующая патология выявлена у 100 % больных в обеих группах. Данные о наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях представлены в таблице 4.

У некоторых пациентов наблюдалось 2 и более заболевания (основная группа – 14,6 %, ГКС – 30,0 %). Среди этих

заболеваний в исследуемых группах преобладала патология сердечно-сосудистой системы, которая была обнаружена у 18 (43,9 %) больных в основной группе и у 20 (38,5 %) – в ГКС.

Лечение интеркуррентных заболеваний при необходимости проводилось параллельно с основным. Сопутствующая патология ни в одном случае не послужила причиной для отмены основного лечения. Значимых различий по частоте сопутствующих заболеваний в группах не наблюдалось. По данным лабораторных исследований наиболее характерным симптомом было повышение СОЭ больше 20 мм/ч в основной группе у 17 больных (48,6 %), в ГКС – у 19 (47,5 %) пациенток. Остальные показатели крови были в пределах нормы.

Оценка отдаленных результатов лечения включала определение показателей общей выживаемости, которая рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больной. Все пациентки после окончания лечения находились под наблюдением.

Таким образом, распределение больных по возрасту, а также по местной распространенности (критерии Т и N), гистотипу опухолевого процесса, общему состоянию, степени лейкопении и сопутствующей соматической патологии в сравниваемых группах однородно, что позволило провести адекватный сравнительный анализ результатов исследования.

## **Методы исследования больных раком яичника**

Обследование и лечение, а также оценка результатов проводились в соответствии с принятыми нормами и международными критериями согласно стандартам ВОЗ, ЕСМО.

Изучению подвергались истории болезни, амбулаторные карты пациентов, учетная документация онкологических больных, архивный материал и все последующие истории болезни при стационарном лечении в гинекологическом отделении ОД. Информация о смерти больных уточнялась на основании сообщений, полученных из отделов ЗАГСа и органов МВД, по данным протоколов вскрытия и ответов родственников больных на запросы.

При обследовании больных заполнялась разработанная авторами индивидуальная карта больного, куда вносились паспортные и анамнестические данные, показатели инструментальных и лабораторных методов обследования, а также результаты лечения.

На основе полученных результатов в программе Microsoft Excel (с использованием персонального компьютера типа IBM) была создана информационная база данных, включающая в себя подробную клиническую и патоморфологическую информацию об исследуемых больных.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование. Клиническое и лабораторное обследование проводили до оперативного вмешательства, после 4 сеансов адъювантной ПХТ и на третьи, пятые, седьмые, девятые сутки лечения корригирующими методами.

## **Инструментальные методы исследования**

Проводилось обязательное обследование больной, которое включало физикальное исследование (пальпацию живота, лимфатических узлов, гинекологическое исследование), ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства. По показаниям проводили КТ, МРТ, экскреторную урографию, цистоскопию, ректороманоскопию, ирригоскопию.

В клинической лаборатории ООД в необходимом объёме проводились все общие и биохимические анализы крови и мочи исследуемых больных. Биохимические исследования крови проводились на многофункциональном биохимическом анализаторе «Hitachi-912 Roche» (Япония).

Подсчет форменных элементов производили на гематологических анализаторах «Celltac L МЕК 6410 K», «Celltac E МЕК 7222 K» (Япония).

Коагулограмму определяли на полуавтоматическом 4-канальном коагулометре KG-4, «Cormay» (Польша).

## **Морфологические и гистологические методы исследования опухоли**

Морфологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ.

Согласно гистологической классификации опухолей яичников (Лион, 2003), выделены различные варианты аденокарциномы яичника, различающиеся по степени злокачественности (G1, G2, G3). Гистологическое подтверждение по-

лучено у всех больных (76 человек). Приготовление и изучение гистологических препаратов выполнено в патологоанатомическом отделении ОД.

Степень распространения опухолевого процесса оценивали в соответствии с международной классификацией AJCC (American Joint Committee on Cancer) и FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique classification).

### ***Методы оценки гематотоксичности химиотерапии***

Токсические реакции оценивались в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC – National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria), версия 2,0.

В рамках оценки токсического синдрома были изучены данные общего анализа крови: выраженность лейкопении, уровень гемоглобина. Степень угнетения лейкоцитарного ростка рассматривалась по классификации ВОЗ.

Интегральный оценочный показатель интоксикации с использованием клинического анализа крови определялся по лейкоцитарному индексу интоксикации.

*Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу (1941).*

$$\text{ЛИИ}_{\text{(Кальф-Калиф)}} = \frac{\text{С/Я} + 2\text{П/Я} + 3\text{Юн.} + 4\text{Миел.} \times (\text{Пл.} + 1)}{(\text{Мон.} + \text{Лимф.}) \times (\text{Эоз.} + 1)},$$

где С/Я – сегментоядерные клетки;

П/Я – палочкоядерные клетки;

Юн. – юные клетки;

Пл. – плазматические клетки;

Лимф. – лимфоциты;

Мон. – моноциты;

Эоз. – эозинофилы.

Нормальные значения уровня ЛИИ находятся в пределах  $0,5+0,1$  ( $0,3-1,5$ ) усл. ед. Увеличение индекса говорит о нарастании интоксикации.

*Лимфоцитарный индекс интоксикации (ЛИ) по А.М. Капитаненко и И.И. Дочкину*

$$ЛИ = \frac{\text{Лимф.}}{\text{Нейтр.}}$$

где Лимф. – лимфоциты;

Нейтр. – нейтрофилы.

Нормальные значения уровня ЛИ находятся в пределах  $0,55\pm0,04$  усл. ед.

### ***Методы лечения больных раком яичника***

Всем пациентам в обеих группах проводилось комплексное лечение:

на первом этапе лечения назначалось 2 курса неадьювантной полихимиотерапии;

на втором этапе были выполнены радикальные операции различного объема на яичниках;

на третьем этапе лечения проводились 4 курса адьювантной полихимиотерапии по схеме карбоплатин + циклофосфан или карбоплатин + доксорубицин. Показания и противопоказания к полихимиотерапии были стандартными.

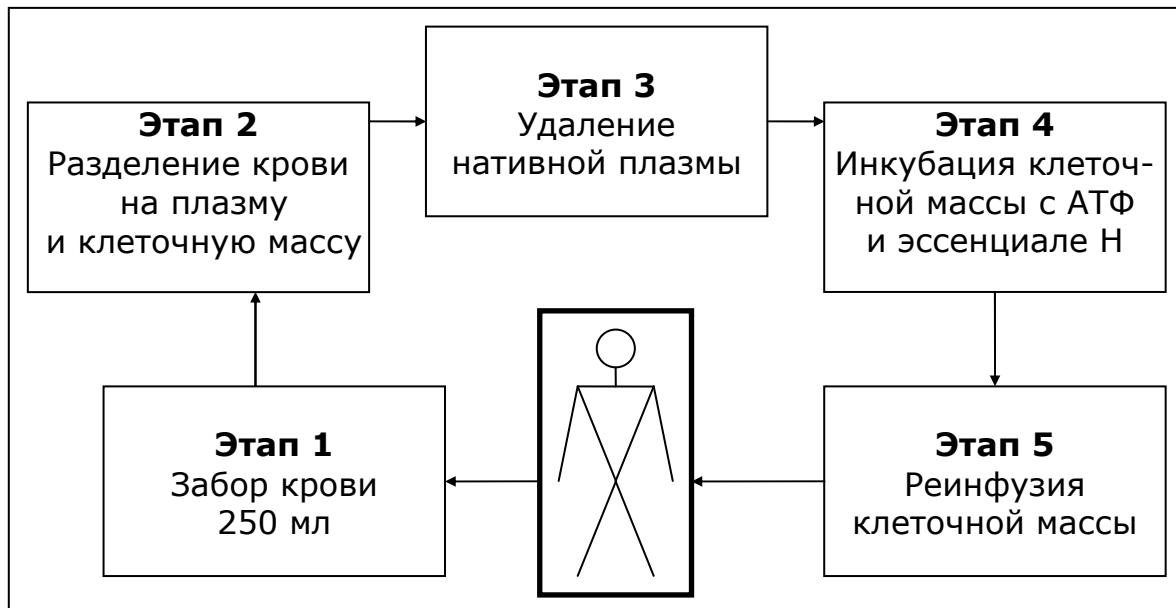
Для коррекции лейкопении в послеоперационном периоде на фоне четырех курсов адьювантной терапии у пациентов основной группы применялась методика направленного транспорта эссенциале Н, в ГКС – гемостимуляция.

Установлено, что в ГКС 17 (42,5 %) больных не смогли пройти следующий курс химиотерапии в установленные сроки в связи с некупированной лейкопенией. Отсрочка в проведении следующего курса ПХТ составила 7,82 (3-13) дня.

Для выделения дезинтоксикационного эффекта плазмафереза предварительно было проведено лечение 10 больных с удалением 600-800 мл плазмы методом изолированного плазмафереза. При сравнении с пациентами, которым выполнялся традиционный комплекс, положительного эффекта отмечено не было.

Экстракорпоральную фармакотерапию проводили по следующей схеме: у больной производилась эксфузия 250 мл крови, затем кровь центрифугировалась в рефрижераторной центрифуге «Multifuge 4» (Германия) в течение 15 мин при скорости 2000 об/мин. После разделения крови на компоненты нативная плазма удалялась. К клеточной массе крови добавляли гепатопротектор эссенциале Н в объеме 5 мл. В качестве «корректора связывания» использовали раствор аденозинтрифосфорной кислоты в объеме двух миллилитров. Полученная смесь помещалась в термостат «Incucell». Смесь находилась в термостате при температуре 37°C в течение десяти минут. Затем к взвеси добавляли 100,0 мл 0,9 %-го физиологического раствора. Полученная смесь трансфузировалась больной. Объем эксфузированной плаз-

мы восполнялся в режиме инфузионно-детоксикационной терапии (рис. 23), включающей в себя раствор Рингера (400,0) и раствор NaCl 0,9 %-го (400,0). Операцию проводили через сутки (патент № 2003133205/15 от 20.07.2005).



**Рис. 23.** Схема проведения экстракорпоральной операции

Данная методика была применена в клинических наблюдениях 36 больным раком яичника в основной группе на фоне четырех курсов адьюванантной ПХТ (патент №2003133205/15 от 20.07.2005). Всего была проведена 121 процедура направленного транспорта эссенциале Н.

Интервалы между сеансами экстракорпоральной фармако- и инфузионно-детоксикационной терапии составляли 1-2 дня.

Лечение лейкопении у 40 пациенток контрольной группы проводилось стандартным методом гемостимуляции, включающим в себя: преднизолон в дозе 75 мг, метилурацил 2000 мг, тимоген 0,1 мг внутримышечно.

Дальнейшие 2 курса химиотерапии проводили, только если содержание лейкоцитов составляло более  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , а содержание тромбоцитов – более  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

### **Клинико-экономический анализ**

Экономический анализ в данной работе проводился по критерию «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis/CEA), так как лечение в обеих группах сравнения отличалось по степени эффективности, но преследовало одну лечебную цель – купирование лейкопении. Анализ такого рода, по данным В.Ю. Семенова (2006), позволяет учесть как расходы, так и эффективность лечебных мероприятий.

За единицу эффекта, полученного в результате лечения лейкопении, в работе выбрано количество дней, необходимых для купирования данной патологии. Такой выбор был обусловлен важностью проведения курсов химиотерапии в определенные временные промежутки и тем, что отсрочка введения следующего курса цитостатиков может привести к снижению эффективности лечения РЯ. Затраты выражены в рублях, результат исследований в каждой группе измеряется в концентрации лейкоцитов крови.

Анализ «затраты – эффективность» был проведен в два этапа.

Первый этап заключался в выполнении анализа результатов медицинских вмешательств в ОГ и ГКС и имел цель определить прямые средние затраты на одного больного. В расчет принимались также затраты на лечение осложнений, возникших при использовании данных методик. Этап сопро-

вождался построением «древа решений» для выбора лучшего варианта из имеющихся альтернативных схем лечения больных с лейкопенией.

Были предложены два альтернативных решения:

1. Больным в ОГ лечение было проведено с использованием ЭКФТ.

2. Больным в ГКС лечение было проведено с использованием гемостимуляции.

При построении «древа решений» пользовались следующими критериями:

- определение проблемы;
- описание успешных и неудачных конечных результатов;
- оценка степени вероятности наступления осложнений (%).

По результатам анализа данных о практике ведения больных с лейкопенией на фоне проведения ПХТ был составлен перечень лекарственных препаратов и диагностических услуг, применяемых в ОГ и ГКС. Для расчета затрат на медицинские услуги использовались тарифы платных услуг ГУЗ ООД города Иркутска по оказанию медицинской помощи на 2007 год. Для расчета затрат на лечебные манипуляции был взят прейскурант цен на лекарственные препараты аптеки ГУЗ ООД на начало 2007 года (табл. 5).

Стоимость курса лечения лейкопении в группах сравнения рассчитана путем суммирования стоимости проведения лечебных манипуляций и стоимости лекарственных средств.

Таблица 5

Стоимость лекарственных средств и услуг для лечения  
лейкопении в ОГ и ГКС

Параметр		Лекарственные средства				Услуги		
		Эссенциале Н (амп. 5мл, №5)	Преднизолон (амп. 25, №3)	Метилурацил (таб. 500, №100)	Тимоген (амп. 0,1 мг/мл, №5)	Параметр	ЭКФТ	В/М инъекции
ОГ	Кол-во дней назначения	3	-	-	-	Частота предоставления	3	-
	ОДД, мг/ЭКД, мг	250/750	-	-	-	Среднее количество	3	-
	ОДД, руб.	51,30	-	-	-	Цена, руб.	403,90	-
	ЭКД, руб.	153,90	-	-	-	Стоимость, руб.	1209,0	-
ГКС	Кол-во дней назначения	-	13	13	13	Частота предоставления	-	-
	ОДД, мг/ЭКД, мг	-	75/975	2000/ 26000	0,1/1,3	Среднее количество	-	26
	ОДД, руб.	-	42,61	2,37	39,95	Цена, руб.	-	25,30
	ЭКД, руб.	-	553,93	30,81	519,42	Стоимость, руб.	-	<b>657,80</b>

Стоимость услуги рассчитывалась по формуле

$$У = С \times Ч,$$

где У – затраты на предоставление услуги;

С – стоимость услуги;

Ч – частота предоставления услуги.

Авторами были проведены расчеты суточной дозы каждого препарата с учетом среднего веса больного (60 кг), вычислена курсовая доза каждого препарата в миллиграммах, прорассчитаны затраты на курс лечения по каждой из методик лечения.

Стоимость ориентировочной дневной дозы была рассчитана по формуле

$$\text{ОДД} = С / (N \times n) \times K,$$

где ОДД - стоимость ориентировочной дневной дозы;

С - стоимость упаковки препарата;

Н - количество таблеток (ампул) в упаковке;

н - количество миллиграмм в таблетке (ампуле);

К – количество миллиграмм в ориентировочной дневной дозе.

Стоимость эквивалентной курсовой дозы была рассчитана по формуле

$$\text{ЭКД} = С / (N \times n) \times K,$$

где ЭКД – стоимость эквивалентной курсовой дозы;

С – стоимость упаковки препарата;

Н – количество таблеток (ампул) в упаковке;

н – количество миллиграмм в таблетке (ампуле);

К – количество миллиграмм в эквивалентной курсовой дозе.

Для определения стоимости терапии осложнений было выяснено, какие диагностические и лечебные манипуляции и лекарственные препараты применяются при лечении больных с грибковым стоматитом и гормональным повреждением ЖКТ. В результате были смоделированы схемы лечения больных с грибковым стоматитом и эрозивным повреждением желудка, уточнены названия препаратов, суточная доза, длительность лечения и способы введения. Источники затрат были идентифицированы из историй болезни и сгруппированы в таблице 6.

Стоимость курса лечения осложнений в группах сравнения рассчитана путем суммирования стоимости проведения диагностических и лечебных манипуляций.

Осложнения методик купирования лейкопении, требующие лечения, наблюдались лишь в ГКС, следовательно, общие прямые/средние затраты на лечение одного пациента в ОГ рассчитывались следующим образом:

$$DCOG = (DCog \times P) / P,$$

где DCOG - общие прямые/средние затраты на лечение пациента в ОГ без осложнений;

DCog – прямые затраты на курс лечения лейкопении в ОГ;

P – количество случаев.

Таблица 6

## Стоимость курса лечения осложнений в ОГ и ГКС (руб.)

Группы сравнения	Лекарственные средства					Услуги				
	Наименование препарата	Кол-во дней назначения	ОДД, мг/ ЭКД, мг	ОДД, руб.	ЭКД, руб.	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количеств-во	Цена, руб.	Стоимость, руб
Осложнения отсутствуют										
ОГ										
Грибковый стоматит										
ГКС	Дифлокан (капс. 50мг, №7)	7	50/350	117	<b>819,23</b>	Обработка полости рта	2	2	112,00	<b>224,00</b>
Эрозивные повреждения ЖКТ										
ГКС	Квамател (таб. 20мг, №28)	14	40/560	9,80	<b>137,27</b>	ФГС	2	2	836,00	<b>1 672,00</b>
						Анализ на наличие Helicobacter pylori	1	1	138,00	<b>138,00</b>
Эрозивные повреждения ЖКТ ассоциированные с Helicobacter pylori										
ГКС	Квамател (таб. 20мг, №28)	14	40/560	9,80	<b>137,27</b>	ФГС	2	2	836,00	<b>1 672,00</b>
	Метронидазол (таб.500мг, №20)	14	1500/ 21000	9,27	<b>123,60</b>	Анализ на наличие Helicobacter pylori	2	2	138,00	<b>276,00</b>
	Амоксициллин (таб. 500мг, №16)	14	2000/ 28000	14,32	<b>200,48</b>	-	-	-	-	-
	Бифформ (капс., № 30)	14	3/42	7,18	<b>301,56</b>	-	-	-	-	-

Общие прямые затраты на лечение лейкопении и присоединившихся осложнений в группах сравнения рассчитывались по нижеследующим формулам:

$$DC_{o\bar{c}} = (DC_{GK} \times p_{GK}) + (DC_{G} \times p_{G}),$$

где  $DC_{o\bar{c}}$  – общие прямые затраты на лечение лейкопении и осложнений в виде грибкового стоматита;  
 $DC_{GK}$  – прямые затраты курса лечения лейкопении в ГКС;  
 $DC_G$  – прямые затраты на лечение грибкового стоматита;  
 $p_{GK}$  – степень вероятности развития грибкового стоматита.

$$DC_{e\bar{r}} = (DC_{GK} \times p_{e\bar{r}}) + (DC_{e\bar{r}} \times p_{e\bar{r}}),$$

где  $DC_{e\bar{r}}$  – общие прямые затраты на лечение лейкопении и осложнений в виде эрозивных поражений ЖКТ;  
 $DC_{GK}$  – прямые затраты курса лечения лейкопении в ГКС;  
 $DC_{e\bar{r}}$  – прямые затраты на лечение эрозивных поражений ЖКТ;  
 $p_{e\bar{r}}$  – степень вероятности развития эрозивных поражений.

$$DC_{e\bar{r}H} = (DC_{GK} \times p_{e\bar{r}H}) + (DC_{e\bar{r}H} \times p_{e\bar{r}H}),$$

где  $DC_{e\bar{r}H}$  – общие прямые затраты на лечение лейкопении и осложнений в виде эрозивных поражений ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*;  
 $DC_{GK}$  – прямые затраты курса лечения лейкопении в ГКС;  
 $DC_{e\bar{r}H}$  – прямые затраты на лечение эрозивных поражений ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*;  
 $p_{e\bar{r}H}$  – степень вероятности развития эрозивных поражений, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Формула общих прямых затрат на лечение пациентов в ГКС без осложнений выглядит следующим образом:

$$DC_{GKb/o} = (DC_{GK} \times p_{b/o}),$$

где DC<sub>ГКСб/o</sub> – общие прямые затраты на лечение лейкопении пациента в ГКС без осложнений;

DC<sub>ГКС</sub> – прямые затраты курса лечения лейкопении в ГКС; р<sub>b/o</sub> – степень вероятности наличия больных без осложнений.

Отсюда вытекает формула общих прямых/средних затрат на лечение пациента в ГКС с учетом осложнений и без таковых:

$$DC_{ГКС} = (DC_{ГКСб/o} + DC_{оэрН} + DC_{оэр} + DC_{огс}) / P,$$

где DC<sub>ГКС</sub> – общие прямые/средние затраты на лечение пациента в ГКС с осложнениями и без таковых;

P – количество случаев.

Второй этап оценки по критерию «затраты – эффективность» заключался в расчете эффективности затрат. Главная цель данного этапа – сравнение затрат на единицу эффекта (день), получаемого в результате лечения в ОГ и ГКС с использованием разных методик и сравнение двух альтернативных методов при помощи коэффициентов эффективности.

Расчет соотношения «затраты – эффективность» проводился по формуле (CEA – cost-effectiveness analysis):

$$CEA = C / Ef,$$

где CEA – соотношение «затраты/эффективность»;

C – затраты на лечение одного пациента;

Ef – эффективность лечения (вероятность достижения эффекта по выбранному критерию эффективности).

Расчет показателя приращения эффективности затрат проводился по формуле

$$CEA_{incr} = \frac{(C_1 - C_2)}{(Ef_1 - Ef_2)},$$

где  $CEA_{incr}$  – показатель приращения эффективности затрат (показывает величину дополнительных вложений, необходимых для достижения дополнительного эффекта при использовании более эффективной схемы лечения);  
 $C_1$  и  $C_2$  – затраты при первой и второй схемах лечения;  
 $Ef_1$  и  $Ef_2$  – эффективность при первой и второй схемах лечения соответственно.

Иначе вышеприведенную формулу можно записать как

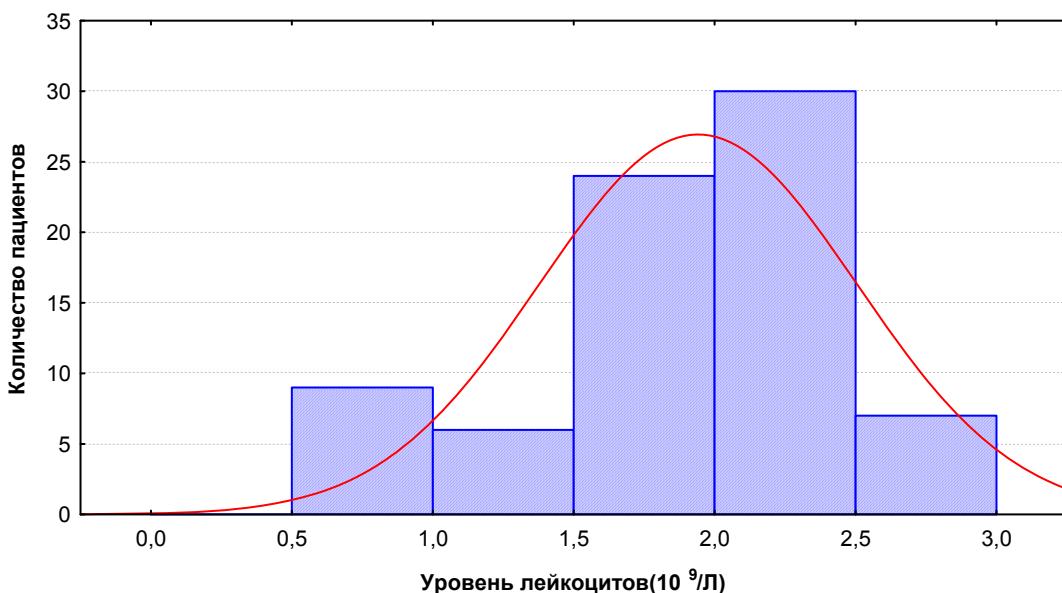
$$\frac{\Delta \text{Расходы}}{\Delta \text{Эффект}}.$$

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ С ЭССЕНЦИАЛЕ Н В ТЕРАПИИ ИНТОКСИКАЦИОННОЙ МИЕЛОДЕПРЕССИИ**

### **Сравнительная характеристика методов экстракорпоральной фармакокоррекции с эссенциале Н и медикаментозной коррекции миелодепрессии**

Лейкоцитарное звено системы крови, как правило, страдает более других от агрессивного воздействия химиотерапевтических препаратов (Хричкова Т.Ю. и соавт., 2008; Мурявьев В.В. и соавт., 2008).

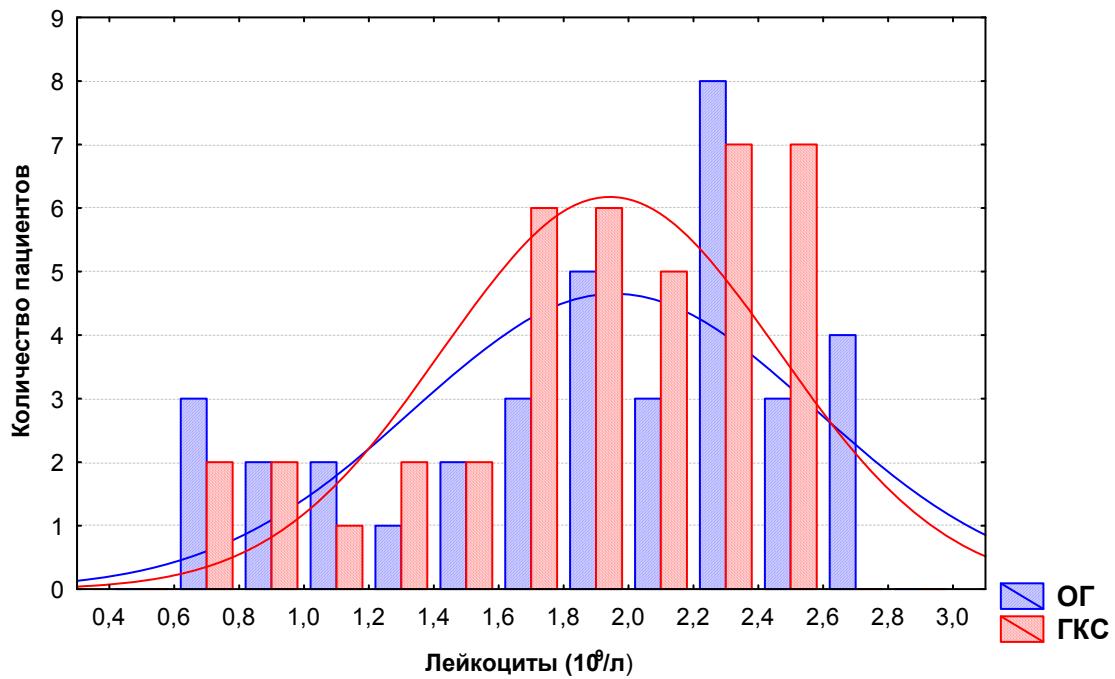
Данные по уровню исходной лейкопении у больных, которым в лечении были использованы различные методы коррекции миелодепрессии, экстракорпоральной гемокоррекции и медикаментозной терапии, представлены на рисунке 24.



**Рис. 24.** Распределение больных по исходному уровню лейкоцитов

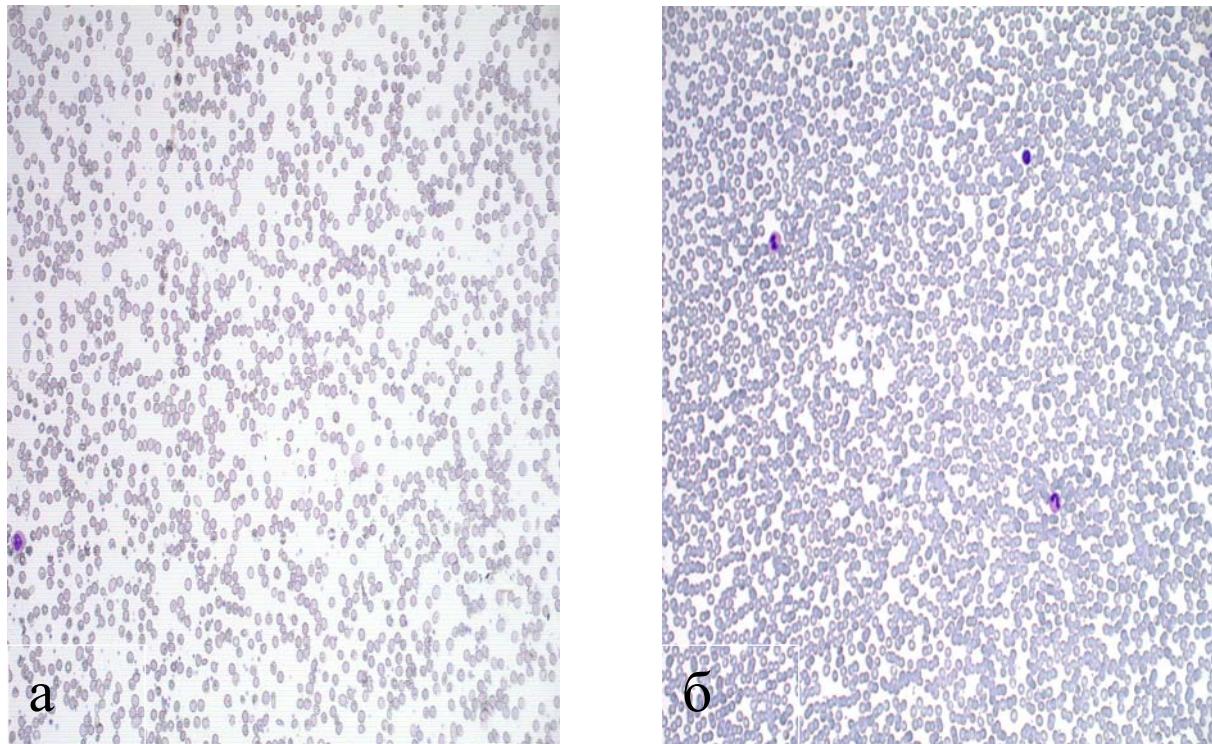
Средний уровень лейкоцитов у всех наблюдаемых больных раком яичника после проведенного курса химиотерапии составил  $1,94 (1,65-2,40) \times 10^9/\text{л}$ .

Дополнительно оценен исходный уровень лейкоцитов в группе больных, где в лечении был применен метод экстракорпоральной фармакотерапии с эссенциале Н, который составил  $1,95 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$ , и у тех пациентов, для которых был выбран метод медикаментозной коррекции, –  $1,94 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 25).



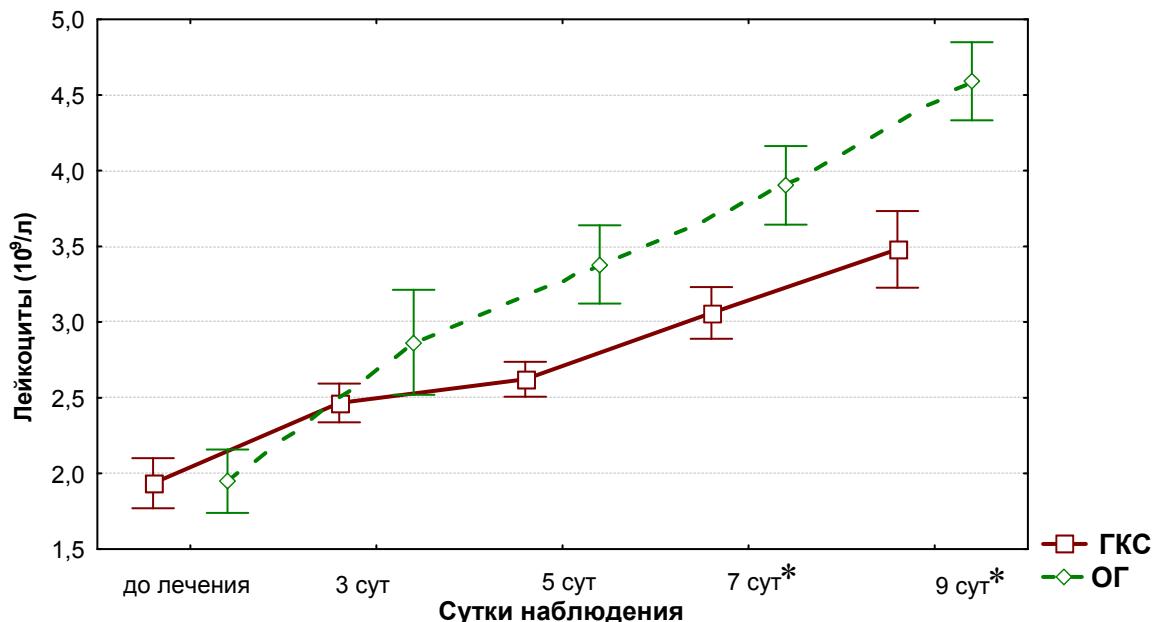
**Рис. 25.** Распределение больных с лейкопенией по группам в зависимости от примененного метода её коррекции

Для оценки влияния методов лечения на количественный и качественный состав лейкоцитов данные исследования выполнялись в процессе лечения. Контроль общего анализа крови проводился через сутки в течение 10 дней. Всего было проведено по пять анализов у каждого пациента. Картина периферической крови до и после лечения представлена на рисунке 26.



**Рис. 26.** Картина периферической крови до лечения (а) и после лечения (б)

Лабораторные результаты лечения оценены у 76 больных. После начала лечения на третьи сутки в ОГ уровень лейкоцитов увеличился до  $2,86 \pm 1,02 \times 10^9/\text{л}$ , а в ГКС – до  $2,46 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ . На пятые сутки данный показатель у больных с использованием эссенциала Н вырос до  $3,38 \pm 0,76 \times 10^9/\text{л}$ , а при стандартной терапии – лишь до  $2,62 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$ . Еще более существенная разница была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень лейкоцитов вырос до  $3,89 \pm 0,76 \times 10^9/\text{л}$ , а ГКС – до  $3,06 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$ . На заключительном этапе в ОГ уровень лейкоцитов достиг  $4,59 \pm 0,76 \times 10^9/\text{л}$ , превысив исходный уровень в 2,35 раза, и в ГКС –  $3,48 \pm 0,79 \times 10^9/\text{л}$ , превысив исходный лишь в 1,5 раза (рис. 27).



\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 27.** Уровень лейкоцитов в сравниваемых группах в процессе лечения

Таким образом, в ОГ повышение уровня лейкоцитов с нормализацией лейкоцитарной формулы отмечалось уже через 1-3 сеанса ЭКФТ.

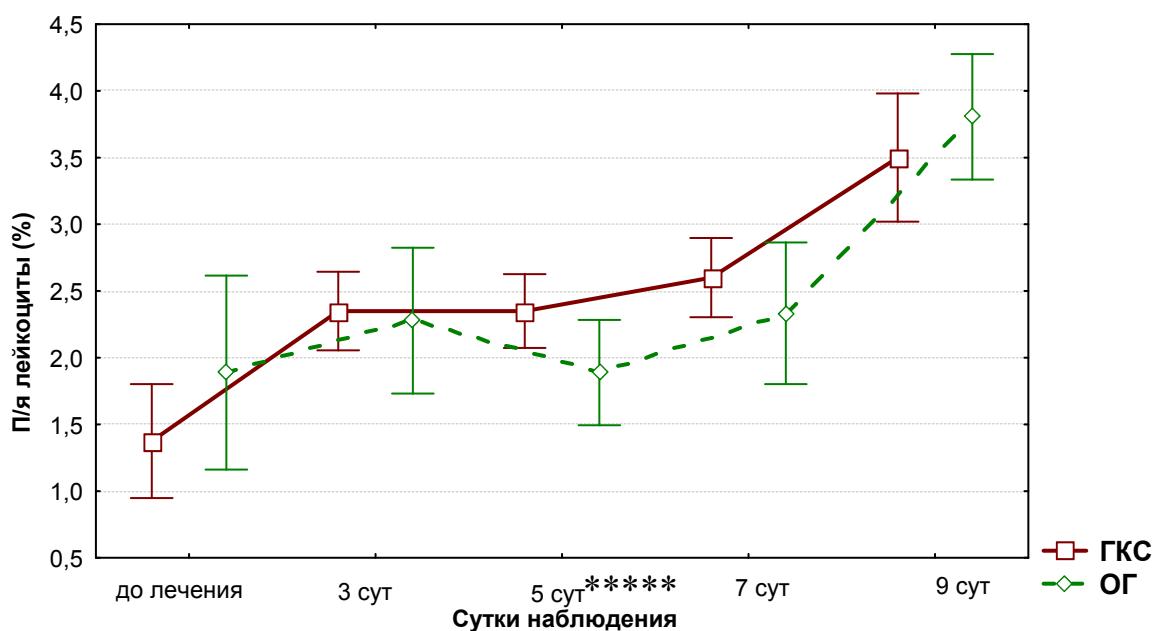
Использование ЭКФТ позволяет существенно уменьшить среднюю продолжительность лечения, которая составила в основной группе 6,36 (6,0-8,0) дней, в ГКС – 13,35 (10,0-17,5) дней ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на более тяжелую степень развившейся лейкопении, предлагаемая методика позволяет в более короткие сроки купировать данный симптом, с достоверной разницей по продолжительности лечения.

## **Изменения в лейкоцитарной формуле при использовании экстракорпоральной фармакокоррекции с эссенциале Н**

При изучении данных, связанных с изменениями в лейкоцитарной формуле на фоне проводимого лечения, были выявлены следующие особенности.

Уровень палочкоядерных лейкоцитов, выражаемый в процентном соотношении, в ОГ до начала лечения был равен  $1,89 \pm 2,14\%$ , а в ГКС –  $1,38 \pm 1,33\%$  (рис. 28).



\*\*\*\*\* $p_{M-W} = 0,05$

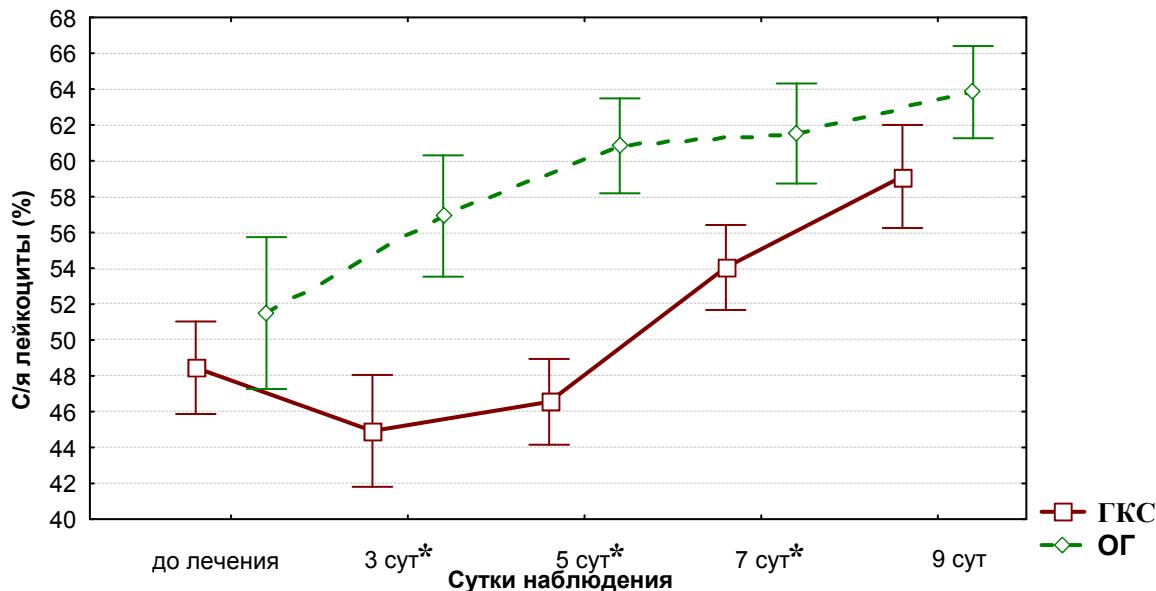
**Рис. 28.** Уровень палочкоядерных лейкоцитов в сравниваемых группах

После начала лечения на трети сутки в ОГ он увеличился до  $2,28 \pm 1,61\%$ , а в ГКС – до  $2,35 \pm 0,92\%$ . На пятые сутки вновь отмечается снижение процентного соотношения

палочкоядерных лейкоцитов у пациентов с использованием эссенциале Н до  $1,89 \pm 1,16$  %, а при стандартной терапии он стабилен на уровне  $2,35 \pm 0,86$  %.

Некоторая положительная динамика была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень палочкоядерных лейкоцитов вырос до  $2,33 \pm 1,56$  %, а в ГКС – до  $2,60 \pm 0,92$  %. На заключительном этапе в ОГ уровень палочкоядерных лейкоцитов достиг  $3,81 \pm 1,39$  %, превысив исходный уровень в 2,02 раза, и в ГКС –  $3,50 \pm 1,50$  %, превысив исходный в 2,54 раза.

Уровень сегментоядерных лейкоцитов, выражаемый в процентном соотношении, в ОГ до начала лечения был равен  $51,50 \pm 12,53$  %, что на 1,0 % выше, чем в ГКС –  $48,45 \pm 8,08$  %. После начала лечения на третью сутки в ОГ он увеличился до  $56,91 \pm 10,00$  %, а в то же время в ГКС отличается снижением данного показателя до  $44,92 \pm 9,76$  %. На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциале Н вырос до  $60,83 \pm 7,832$  %, а при стандартной терапии – лишь до  $46,55 \pm 7,48$  %. Еще более существенная разница была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень лейкоцитов вырос до  $61,52 \pm 8,25$  %, а в ГКС – до  $54,05 \pm 7,41$  %. На заключительном этапе в ОГ уровень лейкоцитов достиг  $63,83 \pm 7,60$  %, превысив исходный уровень в 1,23 раза, и в ГКС –  $59,12 \pm 8,98$  %, превысив исходный в 1,22 раза (рис. 29).



$*p_{M-W} = 0,00$

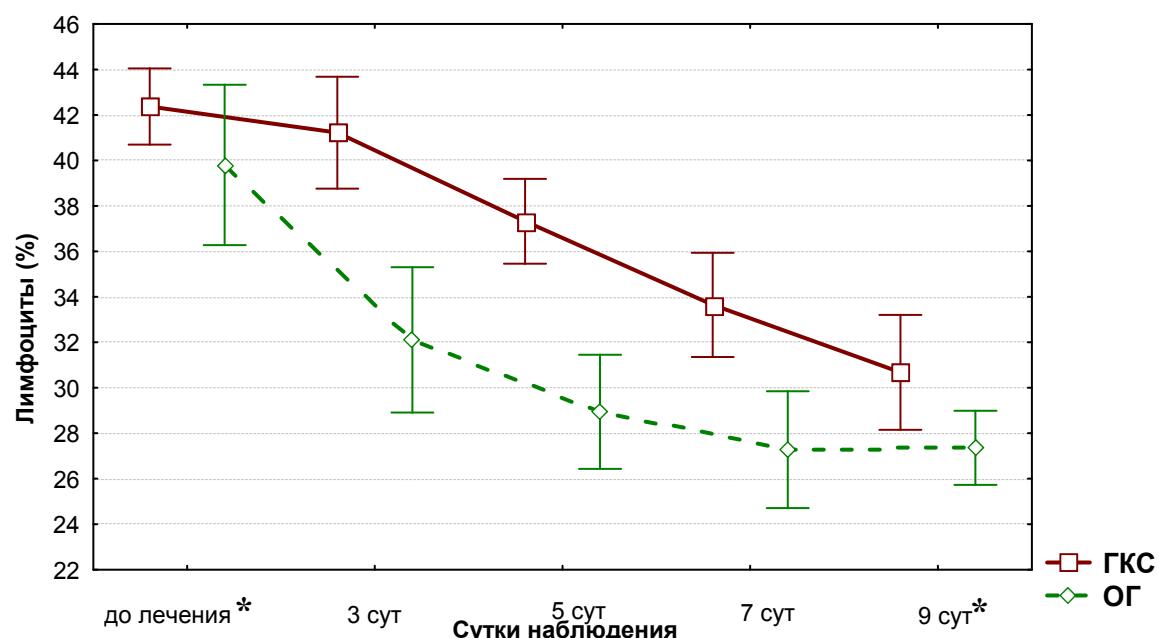
**Рис. 29.** Уровень сегментоядерных лейкоцитов в сравниваемых группах

Таким образом, методика экстракорпоральной фармакотерапии позволила уже на пятые сутки стабилизировать показатели процентного соотношения палочкоядерных лейкоцитов на среднем уровне от нормы, в то время как при применении стандартной методики стабилизация данного показателя отмечена только к девятым суткам.

Уровень лимфоцитов в ОГ до начала лечения был равен  $39,80 \pm 10,42\%$ , а в ГКС он составлял  $42,37 \pm 5,24$ , что отличает данные показатели на  $1,06\%$ . После начала лечения на третьи сутки в ОГ уровень лимфоцитов снижается и достигает нормальных значений –  $32,11 \pm 9,44\%$ , а в ГКС уменьшение его незначительно – до  $41,22 \pm 7,68\%$ . На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциала Н уменьшился до  $28,94 \pm 7,41\%$ , а при стандартной терапии – лишь до  $37,32 \pm 5,84\%$ . Разница межгруппово-

вых показателей уменьшилась к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень лимфоцитов снизился до  $27,27 \pm 7,59\%$ , а в ГКС – до  $33,65 \pm 7,16\%$ .

На заключительном этапе в ОГ уровень лимфоцитов был стабилен и составил  $27,36 \pm 4,81\%$ , что ниже исходного уровня в 1,45 раза, и в ГКС –  $30,67 \pm 7,90\%$ , что меньше исходного уровня в 1,38 раза (рис. 30).

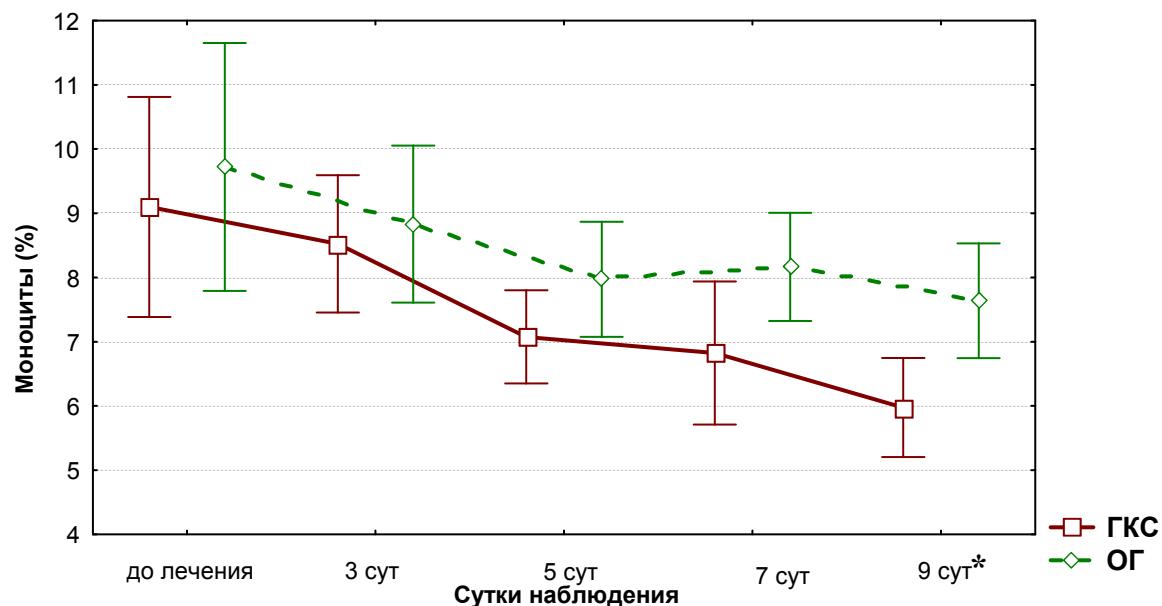


\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 30.** Уровень лимфоцитов в сравниваемых группах в процессе лечения

Данные о динамике лимфоцитов говорят о том, что применение методики экстракорпоральной фармакотерапии позволяет максимально быстро купировать негативные изменения лимфоцитарного звена лейкоцитарной формулы, тогда как при применении медикаментозной терапии снижение показателей до нормальных значений происходит лишь к седьмым суткам.

Процентное соотношение уровня моноцитов в различных группах сравнения были почти на одном уровне (рис. 31).



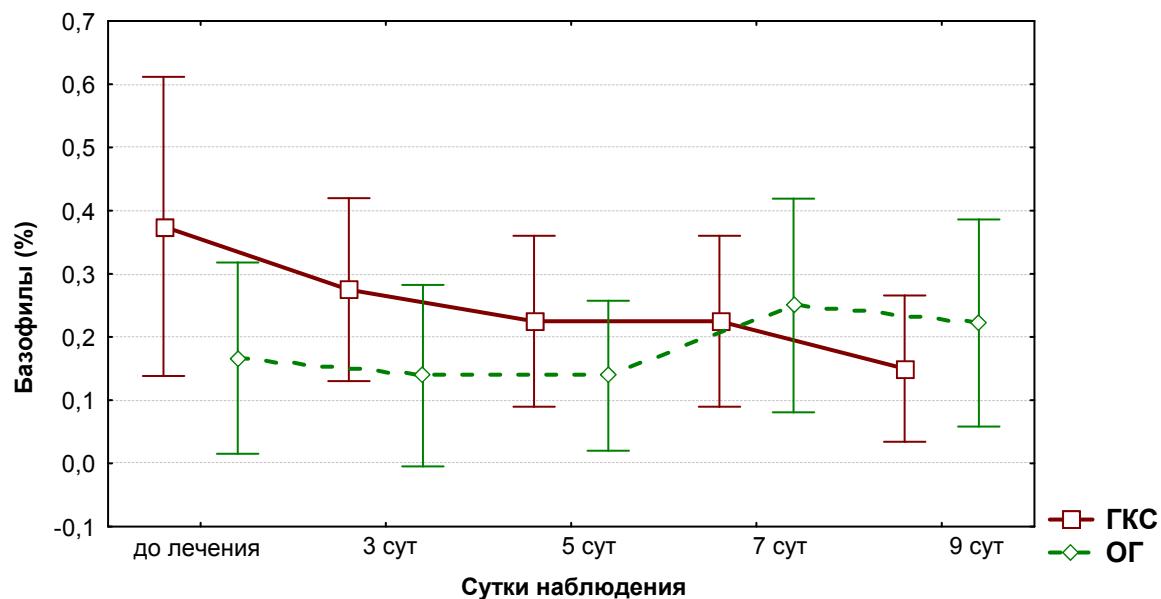
$$*p_{M-W} = 0,00$$

**Рис. 31.** Уровень моноцитов в сравниваемых группах в процессе лечения

Так, в ОГ до начала лечения оно было равно  $9,72 \pm 5,70\%$ , в ГКС –  $9,10 \pm 5,35\%$ . После начала лечения на трети сутки в ОГ соотношение снизилось до  $8,83 \pm 3,61\%$ , а в ГКС – до  $8,52 \pm 3,34\%$ . На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциала Н уменьшился до  $7,97 \pm 2,64\%$ , а при стандартной терапии – до  $7,07 \pm 2,26\%$ . Некоторая разница была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень моноцитов снизился до  $8,16 \pm 2,48\%$ , а в ГКС – до  $6,82 \pm 3,48\%$  ( $p_w = 0,00$ ). На заключительном этапе в ОГ уровень моноцитов достиг  $7,63 \pm 2,64\%$ , что меньше исходного уровня в 1,27 раза и в ГКС –  $5,97 \pm 2,41\%$ , что ниже исходного в 1,5 раза. Снижение уровня моноцитов происходит относительно одинаково в обеих группах сравнения, но в боль-

шей степени в ГКС. Стоит отметить также, что изменения происходят в рамках нормальных величин процентного соотношения моноцитов.

Уровень базофилов до начала лечения в обеих группах находится в пределах нормальных значений как в ОГ ( $0,16 \pm 0,44\%$ ), так и в ГКС ( $0,37 \pm 0,74\%$ ), рисунок 32.



**Рис. 32.** Уровень базофилов в сравниваемых группах  
в процессе лечения

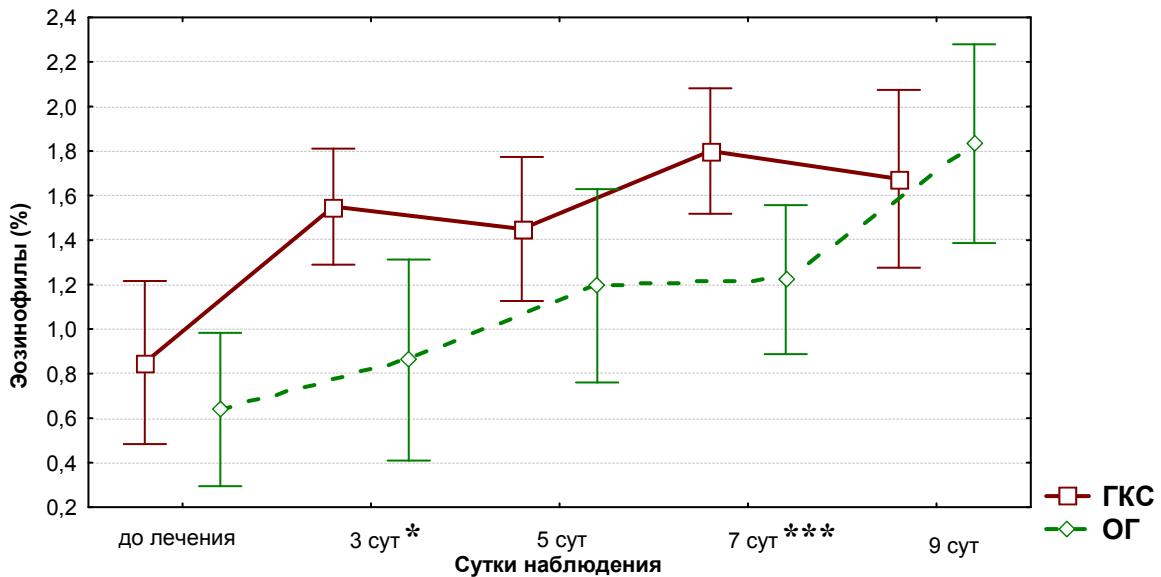
После начала лечения на третьи сутки в ОГ отмечается незначительное снижение процентного соотношения базофилов до  $0,14 \pm 0,42\%$ , а в ГКС – до  $0,27 \pm 0,45\%$ . На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эсценциале Н стабилен и составляет  $0,14 \pm 0,35\%$ , а при стандартной терапии отмечается снижение уровня до  $0,22 \pm 0,07\%$ . Еще более существенная разница была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень базофилов вырос до  $0,25 \pm 0,42\%$ , а в ГКС остался на прежнем уровне –  $0,22 \pm 0,50\%$ .

На заключительном этапе в ОГ уровень базофилов достиг  $0,22 \pm 0,48 \%$ , превысив исходный уровень в 0,74 раза, а в ГКС отмечено снижение показателя до  $0,15 \pm 0,36 \%$ , что меньше исходного уровня в 2,5 раза.

Следовательно, происходит некоторое повышение процентного соотношения лейкоцитарной формулы в сторону увеличения базофилов при применении экстракорпоральной фармакотерапии. Появление в крови большего количества базофилов, скорее всего, обусловлено восстановлением костного мозга.

Количество базофилов в группе клинического сравнения стимуляции в течение проведения лечебных мероприятий заметно снижается, что является неблагоприятным признаком течения лейкопении.

Еще одной малочисленной популяцией лейкоцитов являются эозинофилы. Уровень этих клеток до начала лечения в ОГ был равен  $0,64 \pm 1,01 \%$ , а в ГКС достигал  $0,86 \pm 1,14 \%$ . После начала лечения на трети сутки в ОГ он увеличился до  $0,86 \pm 1,33 \%$ , а в ГКС – до  $1,55 \pm 0,81 \%$ . На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциала Н вырос до  $1,19 \pm 1,28 \%$ , а при стандартной терапии уменьшился до  $1,45 \pm 1,01 \%$  (рис. 33). Незначительная разница была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в ОГ уровень эозинофилов вырос до  $1,22 \pm 0,98 \%$ , а в ГКС – до  $1,8 \pm 0,88 \%$ . На заключительном этапе в ОГ уровень эозинофилов достиг  $1,83 \pm 1,30 \%$ , превысив исходный уровень в 2,86 раза, и в ГКС –  $1,67 \pm 1,24 \%$ , превысив исходный лишь в 1,9 раза.



\* $p_{M-W} = 0,00$ ; \*\*\* $p_{M-W} = 0,01$ .

**Рис. 33.** Уровень эозинофилов в сравниваемых группах

Повышение количества эозинофилов как представителя большой армии нейтрофилов в ОГ является также благоприятным прогностическим признаком для течения лейкопении и восстановления иммунной недостаточности организма.

Изучение изменений в лейкоцитарной формуле под воздействием различных методов лечения продемонстрировало тот факт, что применение интенсивной терапии с ЭКФТ эсценциале Н позволяет нормализовать качественный состав лейкоцитов с появлением «молодых» форм в более короткие сроки, чем в ГКС.

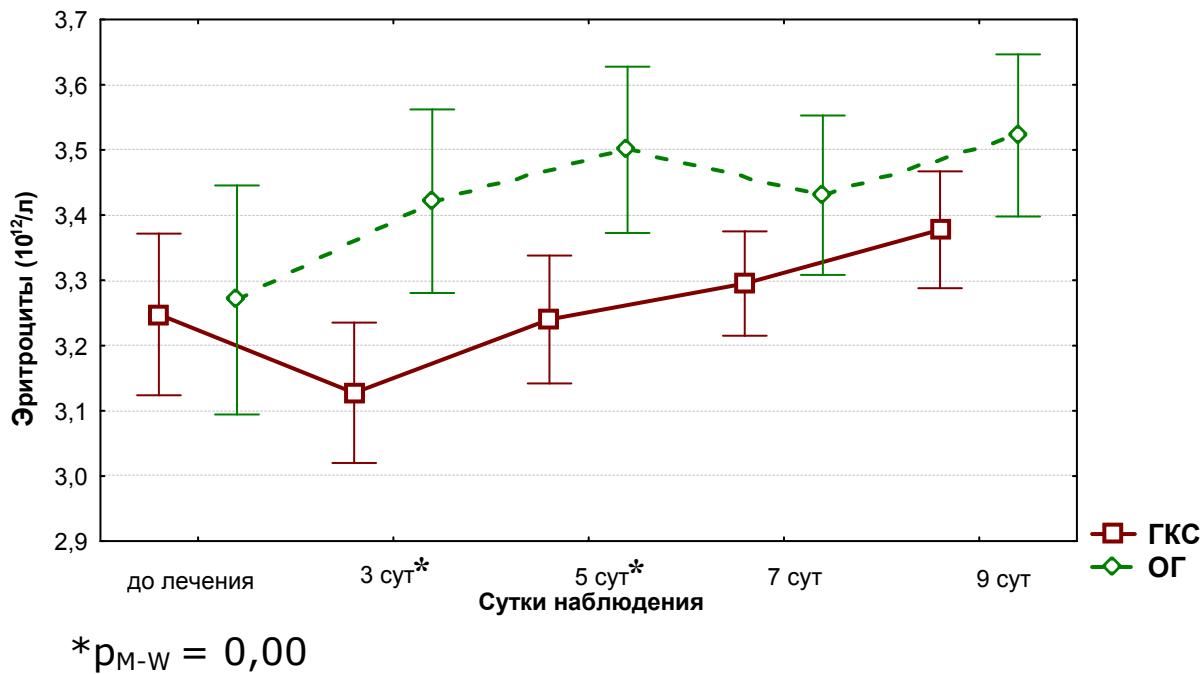
### **Влияние фармакокоррекции на уровень эритроцитов и гемоглобина**

Патогенез анемии при опухолевых заболеваниях многообразен. В большей степени анемизация характерна для па-

циентов с солидными опухолями, в том числе и для рака яичников. Будучи даже умеренной, анемия значительно снижает качество жизни пациентов и ухудшает переносимость инфекционных и других осложнений.

Важными показателями при назначении химиотерапии являются количество эритроцитов и уровень гемоглобина крови. При изучении влияния сравниваемых методов коррекции лейкопении на динамику уровня лейкоцитов и лейкоцитарную формулу были отмечены определенные изменения количества эритроцитов. В связи с этим был проведен дополнительный анализ. В результате: уровень эритроцитов в ОГ до начала лечения соответствовал  $3,27 \pm 0,51 \times 10^{12}/\text{л}$ , как и в ГКС ( $3,25 \pm 0,38 \times 10^{12}/\text{л}$ ), и отличался всего на 0,9 %. После начала лечения на трети сутки в ОГ он увеличился до  $3,42 \pm 0,41 \times 10^{12}/\text{л}$ , а в ГКС отмечалось некоторое снижение показателя до  $3,13 \pm 0,33 \times 10^{12}/\text{л}$  (рис. 34).

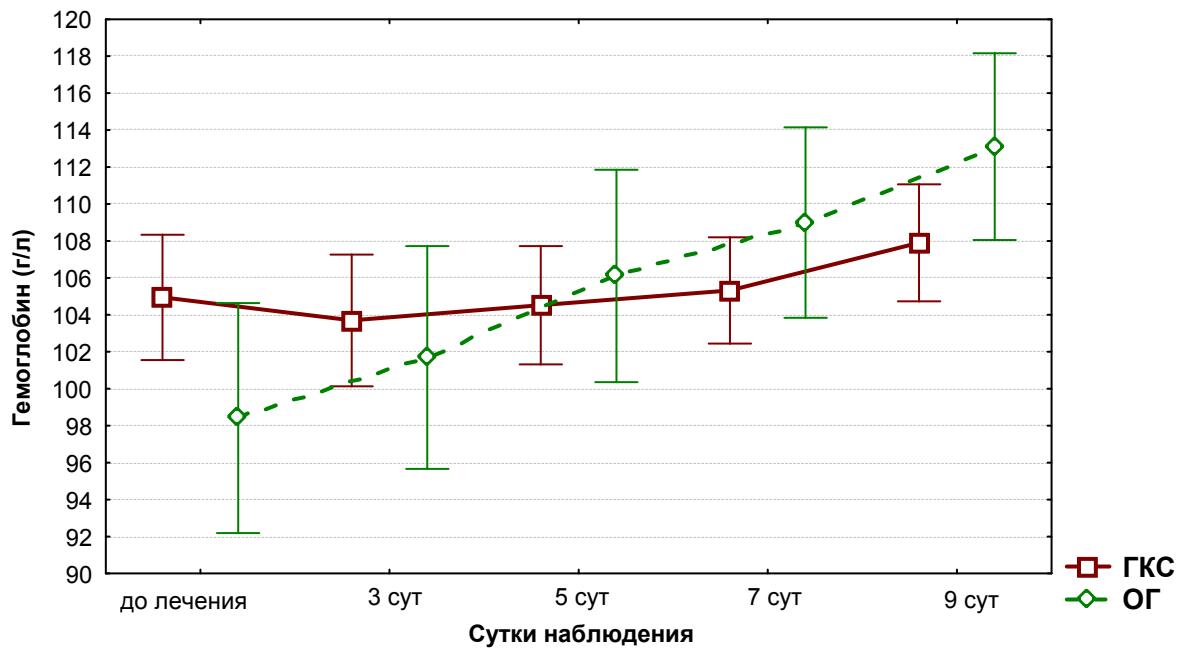
Уже на пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциале Н вырос до  $3,5 \pm 0,37 \times 10^{12}/\text{л}$ , а при стандартной терапии лишь вернулся к исходному уровню –  $3,24 \pm 0,30 \times 10^{12}/\text{л}$ . Только к седьмым суткам наблюдалось увеличение количества эритроцитов в ГКС (до  $3,4 \pm 0,25 \times 10^{12}/\text{л}$ ), в то время как в ОГ количество равно  $3,43 \pm 0,36 \times 10^{12}/\text{л}$ . На заключительном этапе в ОГ количество эритроцитов достигло  $3,52 \pm 0,36 \times 10^{12}/\text{л}$ , превышая исходный уровень в 1,07 раза, а в ГКС –  $3,04 \pm 0,28 \times 10^{12}/\text{л}$ , то есть в 1,04 раза соответственно.



**Рис. 34.** Количество эритроцитов в сравниваемых группах в процессе лечения

Приведенные данные демонстрируют, что в ОГ отмечается более высокий уровень восстановления количества эритроцитов и поддержание этого уровня на стабильных цифрах в течение нескольких дней, что позволяет провести очередной курс химиотерапии без ущерба для эффективности и состояния больной.

Следующим изучаемым показателем стал уровень гемоглобина. Картина изменений уровня гемоглобина под действием сравниваемого лечения представлена на рисунке 35. Уровень гемоглобина в ОГ до начала лечения был равен  $98,41 \pm 18,38$  г/л, а в ГКС –  $104,95 \pm 10,61$  г/л.



**Рис. 35.** Уровень гемоглобина в сравниваемых группах

На трети сутки от начала лечения в ОГ он увеличился до  $101,69 \pm 17,82$  г/л, а в ГКС – до  $103,70 \pm 11,15$  г/л. Уже на пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциале Н вырос до  $109,50 \pm 16,99$  г/л, а при стандартной терапии – лишь до  $105,00 \pm 9,99$  г/л. К седьмым суткам наблюдения отмечалось увеличение количества эритроцитов в ГКС – до  $105,33 \pm 8,97$  г/л, а в ОГ – до  $109 \pm 15,24$  г/л. На заключительном этапе в ОГ количество эритроцитов достигло  $113,11 \pm 14,93$  г/л, превышая исходный уровень в 2,35 раза, и в ГКС –  $107,9 \pm 9,89$  г/л, превышая исходный лишь в 1,5 раза.

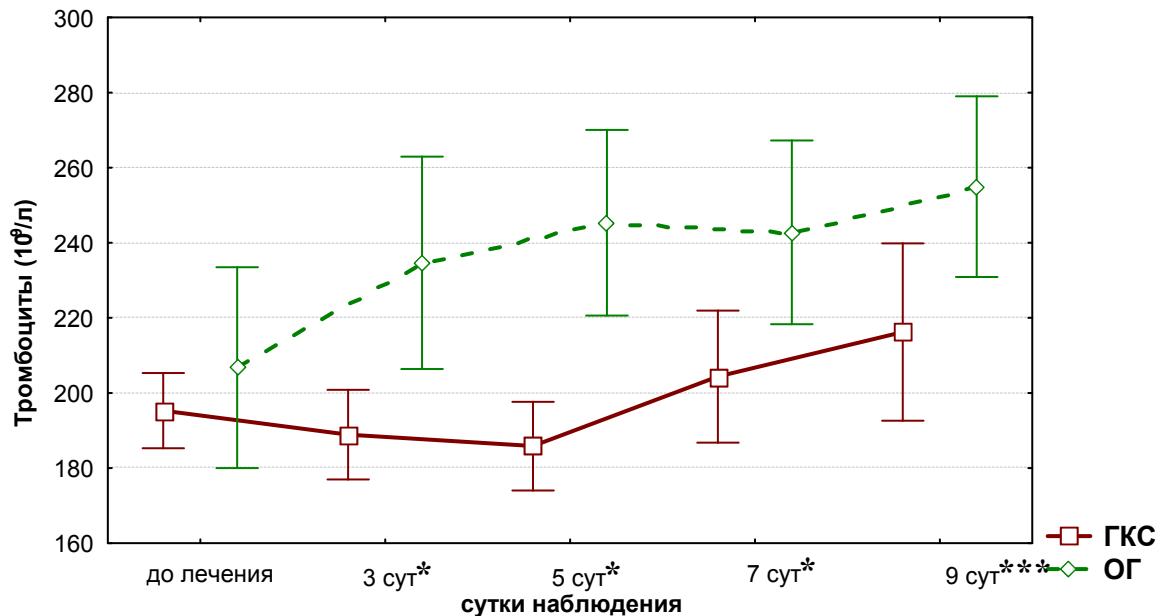
Данные результаты свидетельствуют о том, что методика с применением экстракорпоральной гемокоррекции с эссенциале Н позволяет в более короткие сроки купировать явления анемии, что приводит к улучшению оксигенации тканей организма и улучшает качество лечения при проведении химиотерапии.

Таким образом, из представленных данных следует, что в ОГ происходит более ранняя коррекция гемоглобина и достоверно значимое увеличение гемоглобинтранспортирующих клеток, чем в ГКС. Данные изменения позволяют в кратчайшие сроки копировать анемизацию тканей организма, исключить присоединение осложнений, связанных с тканевой гипоксией и снизить потребности в заместительных гемотрансфузиях.

### ***Оценка печеночно-почечных функций***

Известно, что как онкологический процесс, так и лекарственная противоопухолевая терапия потенцируют развитие расстройств печеночно-почечных функций. Данные изменения обусловлены тем, что большинство химиопрепаратов метаболизируются в печени, а продукты метаболизма выводятся из организма почками. В свете изучения изменений показателей, характеризующих печеночно-почечные функции, происходящих во время лечения, проведено исследование динамики уровня тромбоцитов в крови, уровня фибриногена, протромбинового индекса, уровня мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы, спартатаминотрансферазы и коэффициента де Ритиса.

При изучении динамики уровня тромбоцитов использовался тот же временной промежуток взятия анализов с целью контроля, который проводился через сутки в течение 10 дней (рис. 36).



\* $p_{M-W} = 0,00$ ; \*\*\* $p_{M-W} = 0,01$

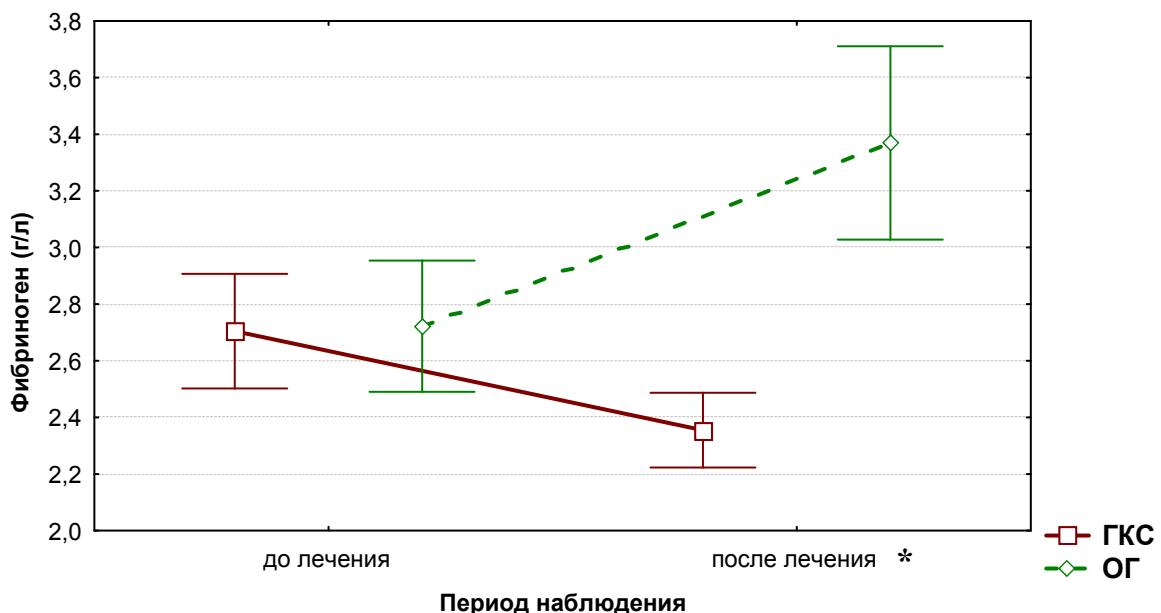
**Рис. 36.** Количество тромбоцитов в сравниваемых группах в процессе лечения

При изучении исходных данных выявлено, что уровень тромбоцитов в ОГ составлял  $206,77 \pm 79,04 \times 10^9/\text{л}$ , как и в ГКС –  $195,32 \pm 31,27 \times 10^9/\text{л}$ . После начала лечения на третьи сутки в ОГ происходит резкий подъем количества тромбоцитов до  $234,66 \pm 83,56 \times 10^9/\text{л}$ , а в ГКС количество тромбоцитов снижается до  $188,92 \pm 37,34 \times 10^9/\text{л}$ , что является показателем, близким к нижней границе нормы. Уже на пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциала Н вырос до  $245,31 \pm 73,06 \times 10^9/\text{л}$ , а при стандартной терапии продолжается его снижение до  $216,00 \pm 40,00 \times 10^9/\text{л}$ .

Только лишь к седьмым суткам наблюдения отмечается увеличение количества тромбоцитов в ГКС (до  $204,37 \pm 55,0 \times 10^9/\text{л}$ ), в то время как в ОГ их количество равно  $242,76 \pm 72,30 \times 10^{12}/\text{л}$ . На заключительном этапе в ОГ количество тромбоцитов достигло  $254,93 \pm 71,08 \times 10^9/\text{л}$ , превысив

исходный уровень в 1,23 раза, и в ГКС –  $216,23 \pm 73,83 \times 10^9 / \text{л}$ , превысив исходный лишь в 1,1 раза.

Данные исходного уровня представлены следующим образом: уровень фибриногена в ОГ был на цифрах  $2,72 \pm 1,68 \text{ г/л}$ , а в ГКС – на цифрах  $2,70 \pm 1,63 \text{ г/л}$  (рис. 37).



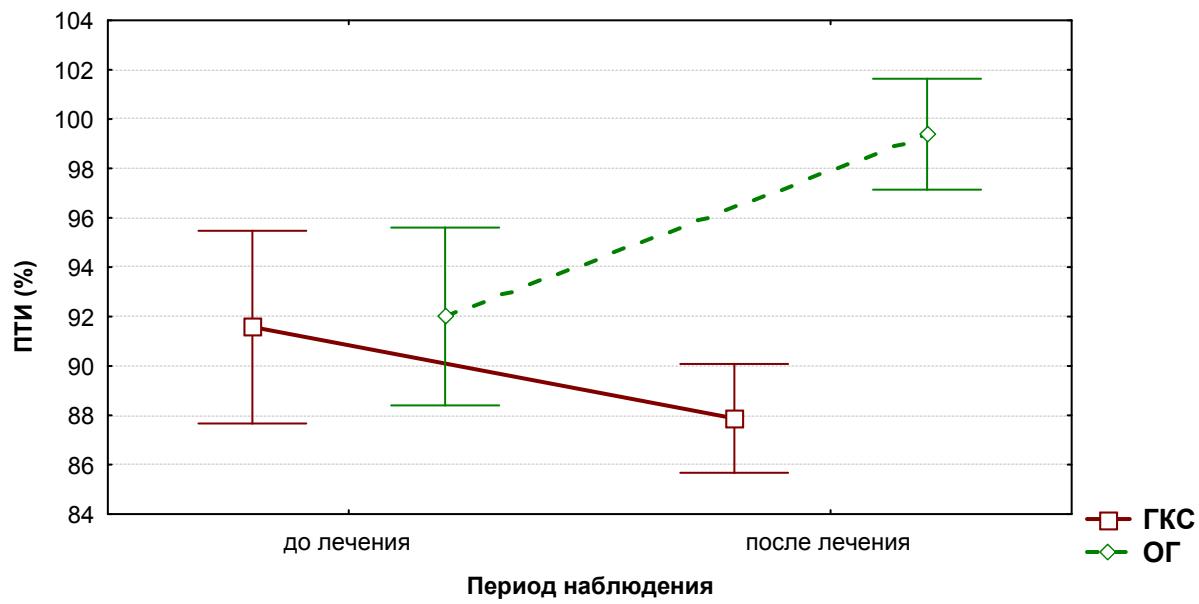
\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 37.** Уровень фибриногена по группам в период лечения

После проведенного лечения показатели изменились прямо пропорционально: в ОГ отмечалось увеличение в 1,2 раза и уровень фибриногена соответствовал  $3,36 \pm 1,98 \text{ г/л}$ , а в ГКС – снижение в 1,1 раза, где уровень достиг значений  $2,35 \pm 1,41 \text{ г/л}$ .

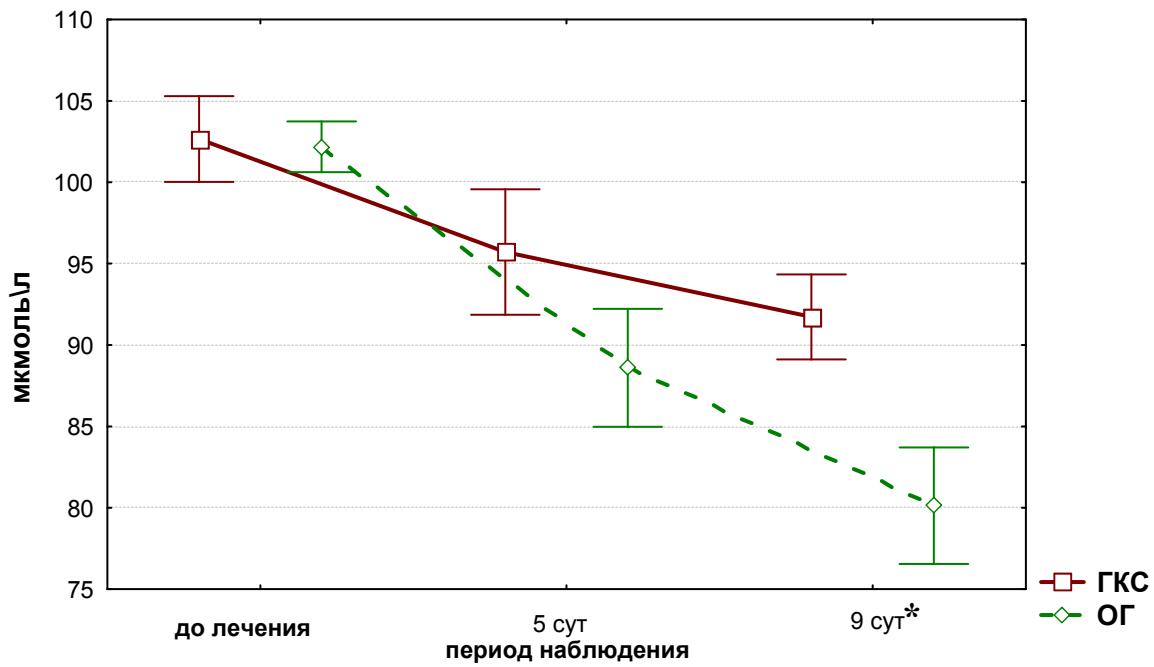
Данные еще одного важного показателя, протромбинового индекса, до лечения в ОГ находились на уровне  $92 \pm 10,64 \%$ , а в ГКС – на цифрах  $91,57 \pm 12,20 \%$ . После проведенного лечения значения показателя (рис. 38) изменились прямо пропорционально: в ОГ отмечается его увели-

чение на 8 % ( $99,38 \pm 6,63$  %), а в ГКС – снижение на 4,05 % ( $87,87 \pm 6,88$  %).



**Рис. 38.** Уровень протромбинового индекса  
в процессе лечения

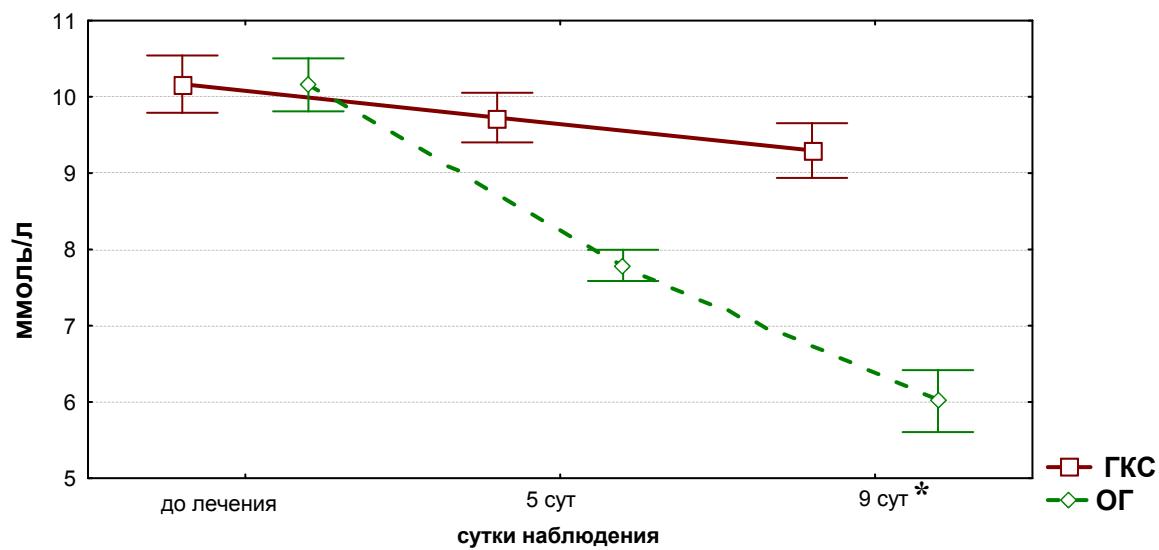
Показатели креатинина, характеризующие выделительную функцию почек, представали перед нами следующим образом: до лечения в ОГ исследуемый уровень находился на цифрах  $102,18 \pm 4,60$  мкмоль/л, а в ГКС соответствовал  $102,65 \pm 8,25$  мкмоль/л. После пяти суток лечения изменения в показателях значимо изменились. В ОГ креатинин был  $88,6 \pm 12,78$  мкмоль/л, а в ГКС –  $95,71 \pm 11,9$  мкмоль/л. После лечения в течение 10 дней уровень креатинина в ОГ снизился на 21,6 % и составил  $80,12 \pm 10,56$  мкмоль/л, а в ГКС снижение было всего на 10,6 % и достигло значений  $91,73 \pm 8,16$  мкмоль/л (рис. 39).



\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 39.** Уровень креатинина крови в процессе лечения

Мочевина – биохимический показатель, отражающий как адекватную работу печени, так и функциональные изменения в почках (рис. 40).

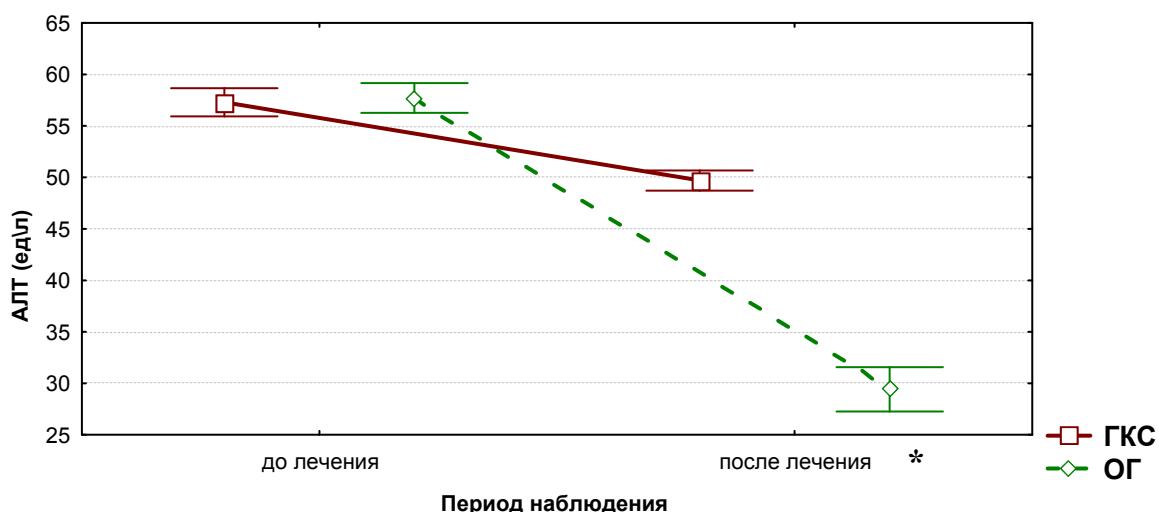


\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 40.** Уровень мочевины крови в процессе лечения

Уровень мочевины до лечения в ОГ находился на уровне  $10,15 \pm 1,02$  ммоль/л, а в ГКС – на цифрах  $10,16 \pm 1,18$  ммоль/л. Положительная динамика в изменениях изучаемого показателя в ОГ отмечена уже на пятые сутки после начала лечения. Уровень мочевины в данной группе составил  $7,79 \pm 0,60$  ммоль/л, тогда как в ГКС снижение происходило более медленно и зафиксировано на цифрах  $9,73 \pm 1,02$  ммоль/л. После окончания проводимого лечения в ОГ отмечается уменьшение показателя на 40,8 %, который составил  $6,01 \pm 1,19$  ммоль/л, а в ГКС – снижение лишь на 8,6 % и достигает значений  $9,29 \pm 1,12$  ммоль/л.

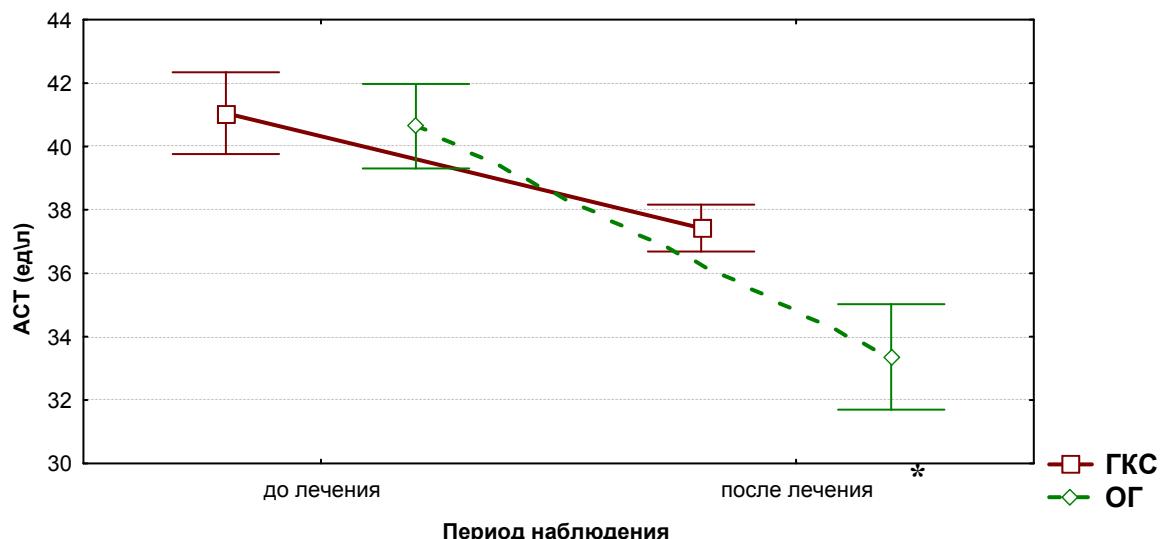
Данные показателя АЛТ до лечения в ОГ находились на уровне  $57,72 \pm 4,27$  ед/л, а в ГКС – на цифрах  $57,3 \pm 4,29$  ед/л. После проведенного лечения отмечается уменьшение уровня АЛТ в обеих исследуемых группах; в ОГ показатель зафиксирован на цифрах  $29,41 \pm 6,35$  ед/л, что отличает его от исходного на 49,05 %, а в ГКС снижение показателя АЛТ только на 13,27 % и достигает значений  $49,7 \pm 3,06$  ед/л (рис. 41).



$$*p_{M-W} = 0,00$$

**Рис. 41.** Уровень АЛТ крови в процессе лечения

Уровень АСТ до лечения в ОГ находился на уровне  $40,63 \pm 3,94$  ед/л, а в ГКС – на цифрах  $41,05 \pm 4,03$  ед/л (рис. 42).

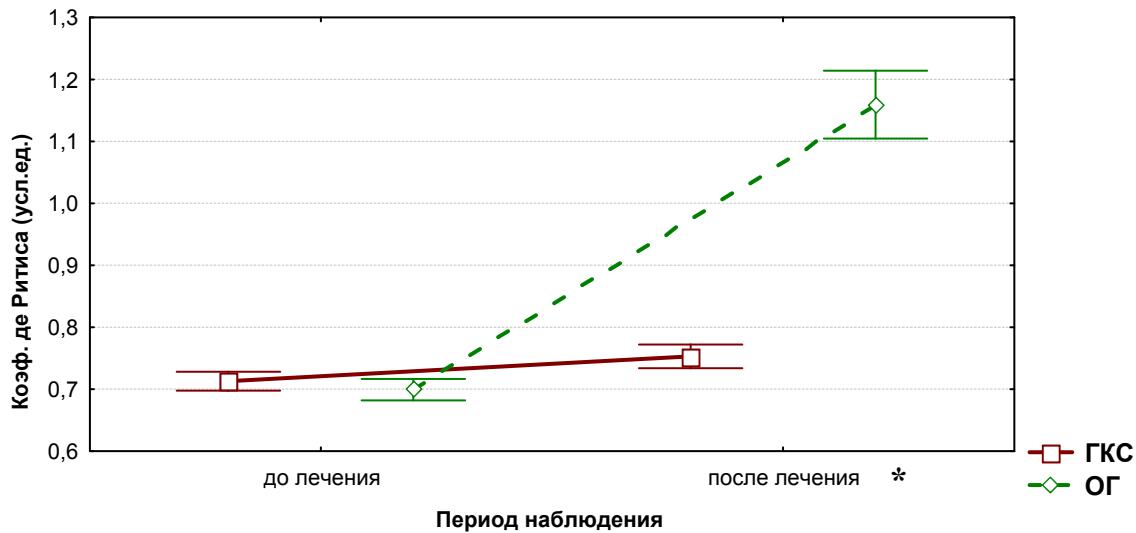


\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 42.** Уровень АСТ крови в процессе лечения

После проведенного лечения уровень изучаемого показателя снижается в ОГ до нормальных показателей и составляет  $33,36 \pm 4,91$  ед/л, в ГКС цифры АСТ превышают нормальные значения и зафиксированы на уровне  $37,42 \pm 2,31$  ед/л.

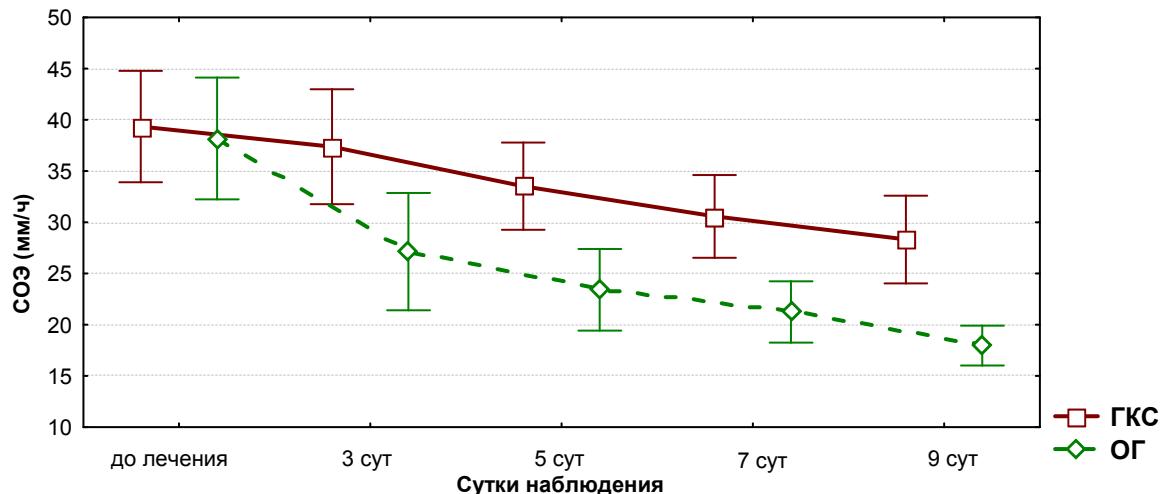
Еще одним показателем, используемым в современной практике при описании повреждения печени, является коэффициент де Ритиса (рис. 43), уровень которого до лечения в ОГ находился на уровне  $0,69 \pm 0,05$ , а в ГКС – на цифрах  $0,73 \pm 0,05$ . После проведенного лечения зафиксировано увеличение коэффициента в ОГ до  $1,15 \pm 0,16$ , что выше исходного показателя на 66 %, а в ГКС увеличение данного показателя происходило всего на 2 %, и уровень значений достиг цифр  $0,75 \pm 0,05$ .



**Рис. 43.** Уровень коэффициента де Ритиса  
в процессе лечения

При анализе динамики уровня тромбоцитов и показателей гомеостаза, характеризующих функциональную состоятельность печени и почек, отмечено, что в группе больных, которым применялся направленный транспорт гепатопротекторов, выявлена быстрая стабилизация измененных показателей. В ГКС коррекция показателей происходит более медленно и не достигает нормальных значений к следующему курсу химиотерапии.

При изучении реактивности организма был проведён анализ показателей скорости оседания эритроцитов, которые, как известно, являются не только косвенным показателем наличия онкологического процесса, но и отражают динамику воспалительных реакций организма (рис. 44).



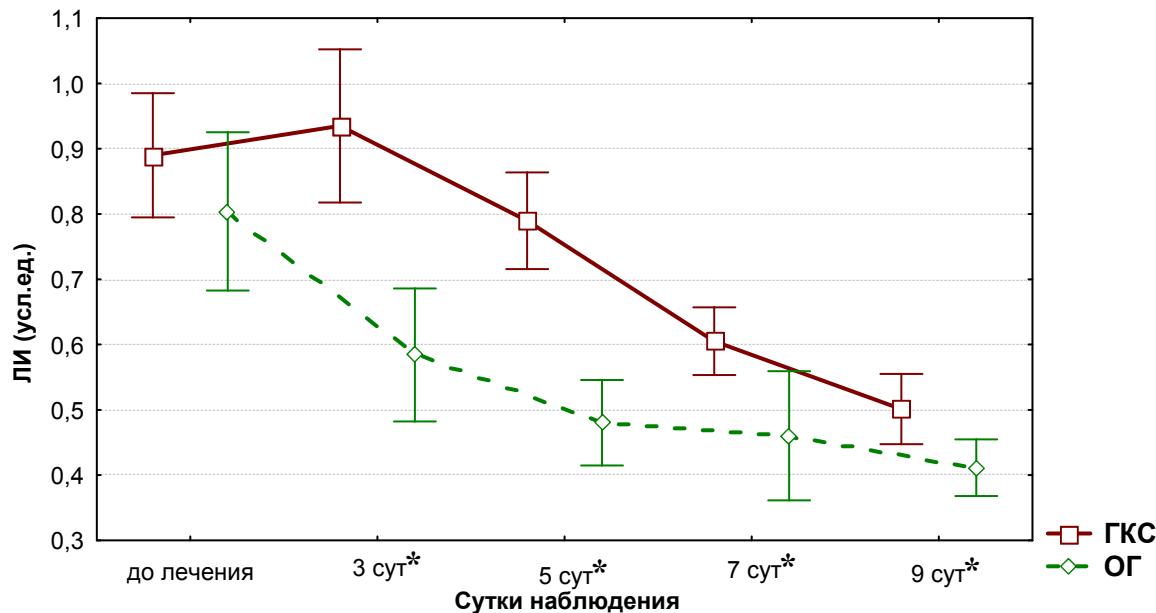
**Рис. 44.** Скорость оседания эритроцитов в сравниваемых группах в процессе лечения

При изучении исходных данных выявлено, что уровень скорости оседания эритроцитов в ОГ составлял  $38,19 \pm 17,56$  мм/ч, а в ГКС –  $39,35 \pm 17,01$  мм/ч. После начала лечения на трети сутки в ОГ произошлорезкое снижение уровня СОЭ до  $27,13 \pm 16,92$  мм/ч, в то время как в ГКС СОЭ снизилась лишь до  $37,37 \pm 17,55$  мм/ч. На пятые сутки в ОГ отмечается стабильная тенденция к дальнейшему снижению данного показателя до  $23,41 \pm 11,78$  мм/ч, а при стандартной терапии СОЭ снижается лишь до  $33,52 \pm 13,32$  мм/ч. Только к седьмым суткам наблюдения отмечается снижение СОЭ в ГКС до  $30,57 \pm 12,64$  мм/ч, в то время как в ОГ его уровень уже равен  $21,25 \pm 8,81$  мм/ч. На заключительном этапе в ОГ уровень СОЭ достиг  $17,97 \pm 5,75$  мм/ч, что ниже исходного уровня в 2,12 раза, а в ГКС –  $28,32 \pm 13,37$  мм/ч, что изменило исходный показатель лишь в 1,38 раза.

## **Оценка показателей интоксикации**

В онкологии клеточными тестами интоксикации являются лимфоцитарный и лейкоцитарный индексы. Применение лимфоцитарного индекса при лейкопении обусловлено тем, что он учитывает только динамику нейтрофилов по отношению к лимфоцитам и не зависит от более юных форм, которых при данных состояниях может и не быть.

Лимфоцитарный индекс до начала лечения в ОГ был равен  $0,80 \pm 0,06$  усл. ед., а в ГКС –  $0,89 \pm 0,05$  усл. ед. На третьи сутки в ОГ он уменьшился до  $0,58 \pm 0,05$  усл. ед., а в ГКС повысился до  $0,93 \pm 0,06$  усл. ед. На пятые сутки у пациентов с использованием эссенциала Н он снизился до  $0,48 \pm 0,03$  усл. ед., а при стандартной терапии – лишь до  $0,78 \pm 0,04$  усл. ед. (рис. 45).



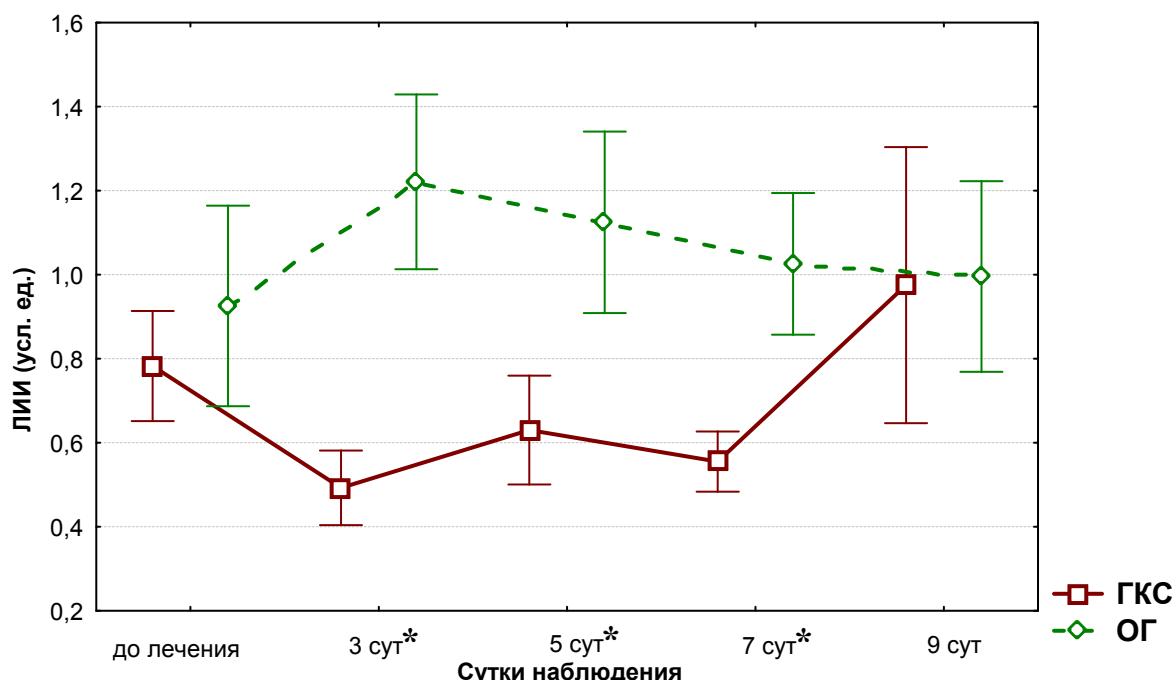
$$*p_{M-W} = 0,00$$

**Рис. 45.** Лимфоцитарный индекс интоксикации

На заключительном этапе в ОГ уровень лимфоцитарного индекса достиг  $0,41 \pm 0,02$  усл. ед., превысив исходный уровень в 1,96 раза, и в ГКС –  $0,50 \pm 0,03$  усл. ед., повысившись от исходного в 1,78 раза.

Таким образом, выявлено, что по лимфоцитарному индексу можно говорить о положительном влиянии методики эссенциале Н на снижение уровней интоксикации у больных после перенесенного сеанса химиотерапии. Стоит отметить, что данный показатель нормализовался в ОГ уже на третьи сутки лечения, тогда как в ГКС снижение лимфоцитарного индекса до нормальных цифр произошло только к девятым суткам интенсивной терапии.

Лейкоцитарный индекс интоксикации до начала лечения в ОГ составлял  $0,92 \pm 0,15$  усл. ед., а в ГКС –  $0,78 \pm 0,14$  усл. ед. (рис. 46).



\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 46.** Лейкоцитарный индекс интоксикации

На третьи сутки после начала лечения в ОГ ЛИИ увеличился до  $1,20 \pm 0,21$  усл. ед., а в ГКС отмечено снижение этого показателя до  $0,49 \pm 0,24$  усл. ед. На пятые сутки ЛИИ у больных, лечившихся с использованием эссенциале Н, снизился до  $1,12 \pm 0,44$  усл. ед., а при стандартной терапии увеличился до  $0,63 \pm 0,17$  усл. ед.. Значительная разница была зафиксирована к седьмым суткам наблюдения: в основной группе ЛИИ снизился до  $1,03 \pm 0,21$  усл. ед., а в ГКС – до  $0,56 \pm 0,19$  усл. ед.. На девятые сутки в ОГ ЛИИ снизился до  $0,99 \pm 0,18$  усл. ед., достигнув исходного уровня, и в ГКС до  $0,98 \pm 0,16$  усл. ед., превысив исходный в 1,78 раза.

Таким образом, применение в комплексе интенсивной терапии с включением ЭКФТ с эссенциале Н позволяет в короткие сроки (в течение 1-3 сут) снизить уровень интоксикации и СОЭ до нормальных значений. В то же время стабилизация данных показателей в ГКС происходит более медленно и отмечена лишь к окончанию срока лечения.

### ***Сравнительная характеристика возникших осложнений***

При лечении лейкопении с использованием ЭКФТ с эссенциале Н выявлена хорошая переносимость процедур в основной группе по сравнению с ГКС, где применяется стандартное лечение, а также достоверно меньшее количество побочных реакций ( $P_F < 0,05$ ). Количество и характер имевших место осложнений представлены в таблице 7.

Таблица 7

## Осложнения при лечении лейкопении ( %)

Характер токсической реакции	Преходящие осложнения				Осложнения, требующие лечения			
	ОГ (n=36)		ГКС (n=40)		ОГ (n=36)		ГКС (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лихорадка	3	8,3	5	12,5	-	-	-	-
Диарея	-	-	1	2,5	-	-	-	-
Анорексия	-	-	1	2,5	-	-	-	-
Слабость	7	19,4	9	22,5	-	-	-	-
Тошнота	3	8,3	6	15,0	-	-	-	-
Рвота	-	-	2	5,0	-	-	-	-
Грибковый стоматит	-	-			-	-	4	10,0
Эрозивный гастрит, ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i>	-	-	-	-	-	-	5*	12,5
Эрозивный гастрит без <i>Helicobacter pylori</i>	-	-	-	-	-	-	7*	17,5
Итого:	13	36,1	24	60,0	-	-	16*	40,0

\* $P_F < 0,05$

Клинические симптомы интоксикации, связанные с применением ЭКФТ с эссенциале Н, не наблюдались в 63,9 % случаев, а у 36,1 % пациентов имели преходящий характер и относились к проявлениям легкой степени. В ГКС у 60,0 % больных отмечены преходящие осложнения и у 40,0 % – осложнения, требующие лечения.

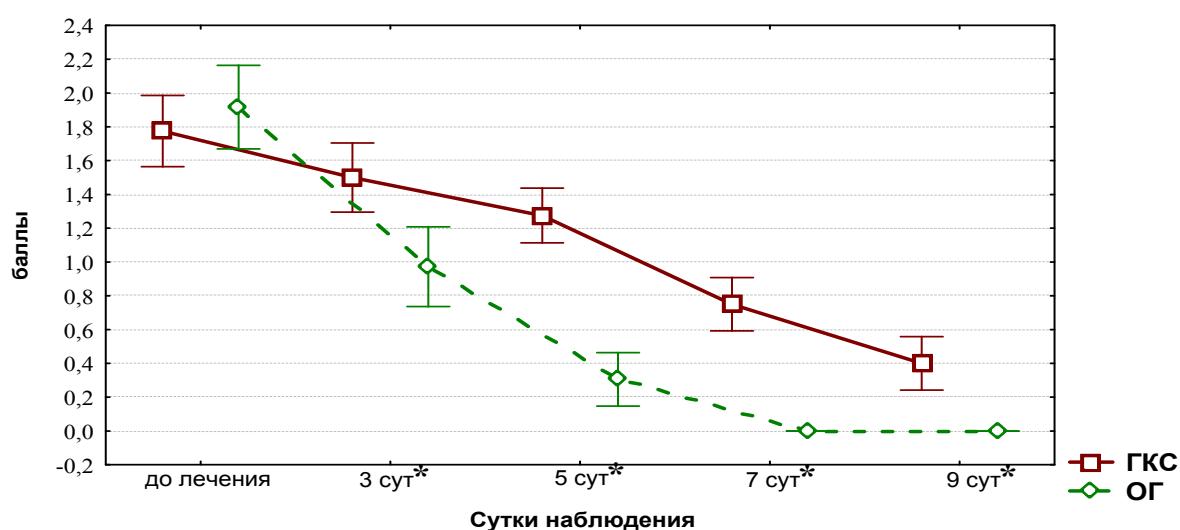
По сравнению с данными контрольной группы, частота появления тошноты была ниже в 1,8 раза, лихорадки – в 1,5, слабости – в 1,2 раза. В ОГ рвоты, диареи и анорексии у пациенток не отмечалось.

При проведении стандартного лечения в ГКС у больных развивался грибковый стоматит и появлялись симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (в частности, эрозив-

ный гастрит), требующие дополнительного лечения, в то время как в ОГ при применении ЭКФТ с эссенциале Н этих осложнений не выявлено.

### **Оценка общего состояния больных по ECOG-ВОЗ**

Общее состояние больных оценивалось до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания по 5-балльной системе ECOG – ВОЗ (индекс физической активности) (рис. 47).



\* $p_{M-W} = 0,00$

**Рис. 47.** Тяжесть состояния по ECOG-ВОЗ в процессе лечения

Общее состояние больных до начала лечения по шкале ECOG-ВОЗ было не более 3 баллов (больной может частично себя обслуживать, прикован к постели или к креслу в течение 50 % и более от времени бодрствования).

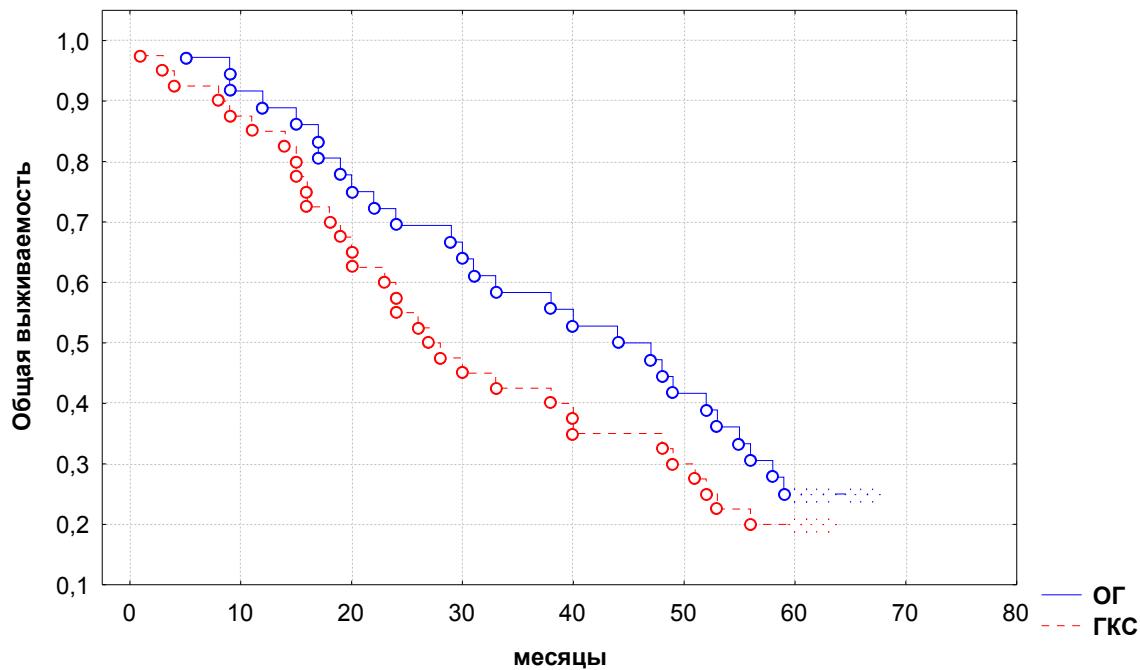
Средний уровень общего состояния в ОГ до начала лечения соответствовал  $1,92 \pm 0,12$  баллам и был на 9,5 % выше, чем в ГКС, который равен  $1,77 \pm 0,1$  баллов. После начала ле-

чения на трети сутки в ОГ он снизился до  $0,97 \pm 0,12$  баллов, а в ГКС – до  $1,5 \pm 0,10$ . На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциале Н уменьшился до  $0,31 \pm 0,08$  баллов, а при стандартной терапии – лишь до  $1,27 \pm 0,08$ . Значительная разница была зафиксирована к седьмым суткам и на заключительном этапе наблюдения: в основной группе средний уровень общего состояния в эти периоды соответствовал 0 баллов (больная полностью активна, может вынести без ограничений те же физические нагрузки, что и до болезни), а в ГКС –  $0,75 \pm 0,08$  и  $0,4 \pm 0,08$  балла соответственно. Улучшение уровня общего состояния в основной группе наблюдалось уже через 1-2 сеанса ЭКФТ.

### ***Отдаленные результаты комбинированного лечения***

Так как основным критерием интенсивной терапии онкологических больных является продолжительность жизни, нами проведено изучение отдаленных результатов лечения больных раком яичника в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

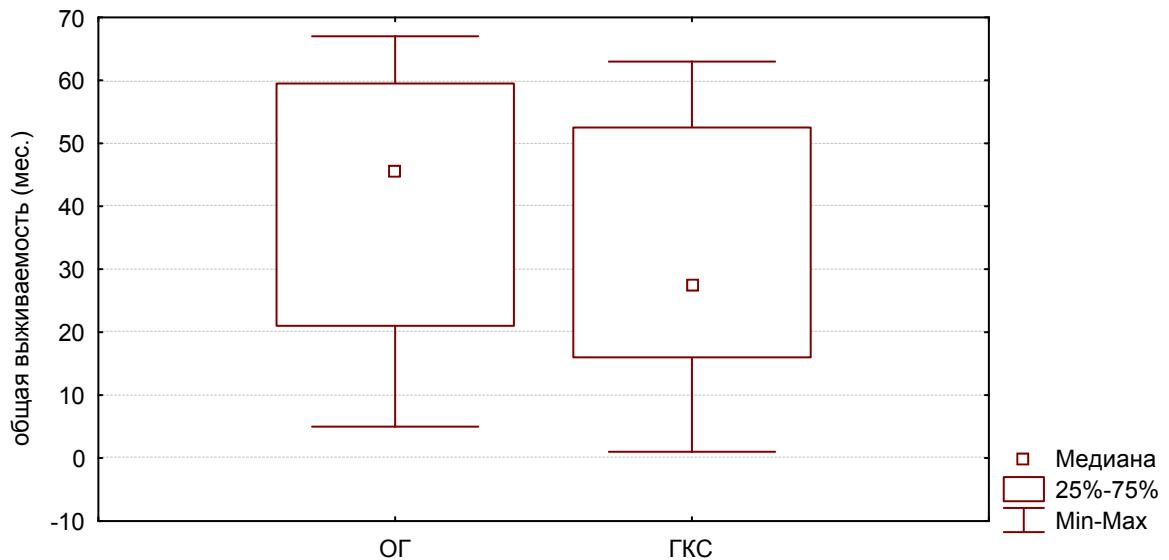
Кривые выживаемости, построенные на основании таблиц дожития (рис. 48), позволяют наглядно представить во времени исходы лечения пациентов, при этом медиана времени до соответствующего исхода определяется по проекции на ось **x** (шкала времени) точки на кривой выживаемости, соответствующей проекции на кривую деления 0,5 (или 50 %) шкалы **y** (шкала выживаемости). Проведенный статистический анализ показал, что после комплексного лечения больных раком яичника с проведением коррекции лейкопении с использованием эссенциале Н 5-летняя общая выживаемость составила 25,1 %, а при стандартной терапии – 20,2 %.



**Рис. 48.** Общая выживаемость больных раком яичника в группах в зависимости от способа коррекции лейкопении

Авторами монографии не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами в зависимости от метода коррекции лейкопении (Gehan's Wilcoxon Test -  $p=0,14$ ; Cox's F-Test -  $p=0,14$ ; Log-Rank Test -  $p=0,25$ ).

Уровень продолжительности жизни после лечения у больных в основной группе колебался от 5 до 67 мес., средний уровень –  $40,4 \pm 3,3$  мес., интерквартильный размах – 21-59,5 мес. В ГКС средний уровень продолжительности жизни составил  $33,1 \pm 3,2$  мес., размах – 1-63 мес., интерквартильный размах – 16-52,5 мес. (рис. 49).



**Рис. 49.** Продолжительность жизни после лечения у всех умерших больных раком яичника

Медиана продолжительности жизни больных раком яичника при сроке 5 лет в основной группе составила  $45,5 \pm 19,9$  мес., в ГКС –  $27,5 \pm 20,2$  мес. Получено улучшение медианы выживаемости на 18 мес. в основной группе по сравнению с ГКС.

Установлено, что отдаленные результаты лечения рака яичника улучшаются при использовании комплексного подхода с проведением коррекции лейкопении с использованием эссенциала Н.

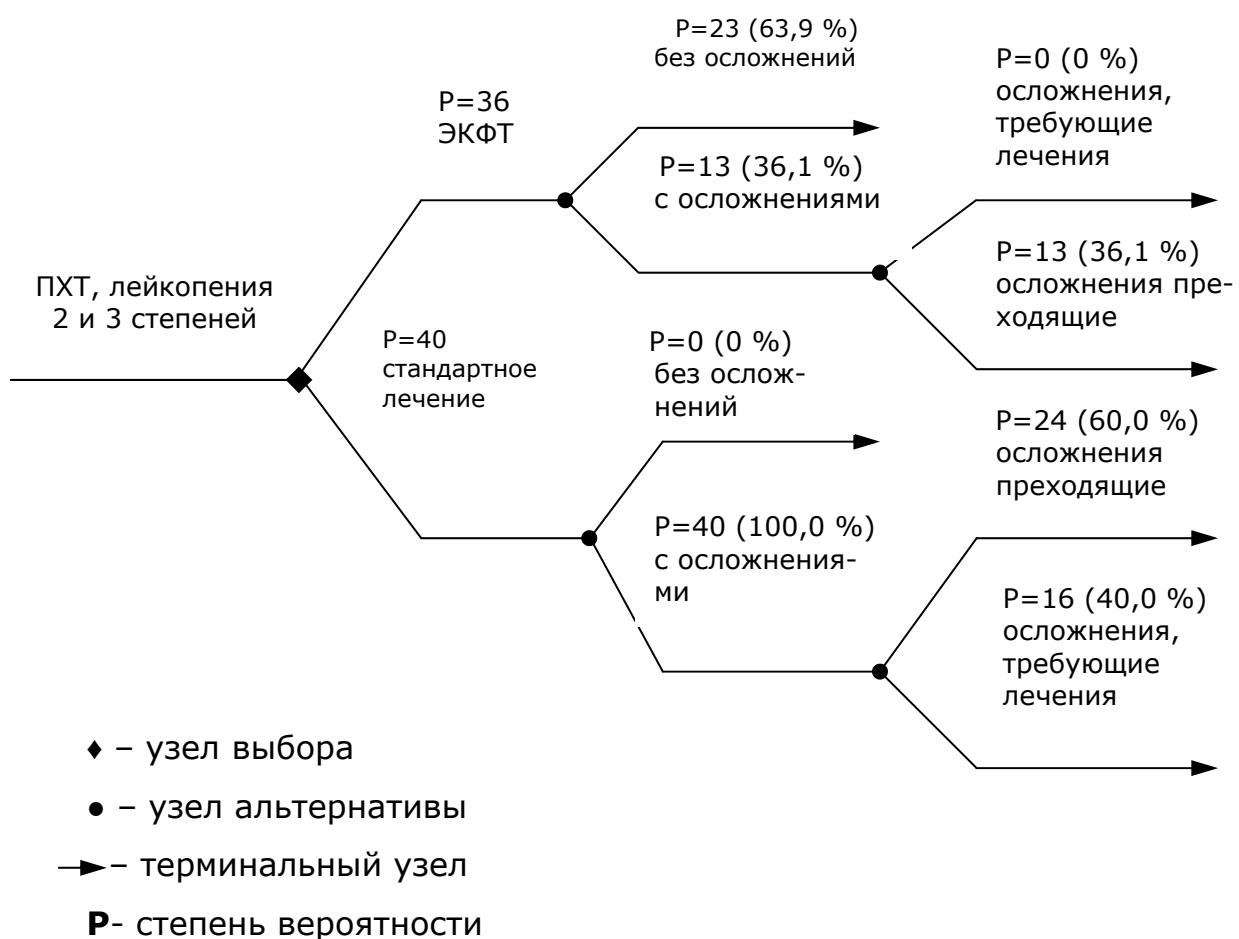
### **Фармакоэкономический анализ использованных методов**

В качестве подхода к выбору одного из вариантов лечения лейкопении и принятия клинического решения было построено «древо решений». Древо заключает в себе альтернативы стратегического выбора, степень вероятности насту-

плении последующих событий (осложнений) и конечные результаты (рис. 50).

При проведении анализа результатов медицинских вмешательств была определена стоимость курса лечения лейкопении в группах сравнения путем суммирования стоимости проведения лечебных манипуляций и стоимости лекарственных средств.

Стоимость курса терапии лейкопении в ОГ составила  $153,90 + 1209,00 = 1362,90$  руб. на одного человека. Стоимость курса терапии лейкопении в ГКС составила  $553,93 + 30,81 + 519,42 + 657,80 = 1761,96$  руб. на одного человека.



**Рис. 50.** Модель «древа решений» фармакотерапии ЭКФТ и стандартным лечением больных раком яичника

Медикаментозная гемостимуляция не предотвратила развитие грибкового стоматита у четырёх больных и эрозивного гастрита у 12 пациенток в ГКС. Для вычисления стоимости курса терапии осложнений, возникших во время лечения лейкопении в ГКС, была суммирована стоимость проведения диагностических и лечебных манипуляций для их купирования.

Стоимость курса терапии грибкового стоматита составила  $819,23 + 224,00 = 1043,23$  руб. на одного человека. Стоимость курса терапии эрозивных повреждений ЖКТ составила  $137,27 + 1672,00 + 138,00 = 1947,27$  руб. на одного человека. Стоимость курса терапии эрозивных повреждений ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, составила  $137,27 + 123,60 + 200,48 + 301,56 + 1672,00 + 276,00 = 2710,91$  руб. на одного человека.

Расчет общих прямых затрат на лечение лейкопении с осложнениями в ГКС и без таковых проводился по нижеследующим формулам:

1. Общие прямые затраты на лечение лейкопении и осложнений в виде грибкового стоматита

$$DC_{GSC} = (1761,96 \times 4) + (1043,23 \times 4) = 11220,76 \text{ руб.}$$

2. Общие прямые затраты на лечение лейкопении и осложнений в виде эрозивных поражений ЖКТ

$$DC_{OeP} = (1761,96 \times 7) + (1947,27 \times 7) = 25964,61 \text{ руб.}$$

3. Общие прямые затраты на лечение лейкопении и осложнений в виде эрозивных поражений ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*:

$$DC_{OePH} = (1761,96 \times 5) + (2710,91 \times 5) = 22364,35 \text{ руб.}$$

4. Общие прямые затраты на лечение лейкопении без осложнений

$$DC_{GKSB/O} = (1761,96 \times 24) = 42287,04 \text{ руб.}$$

Общие прямые/средние затраты на лечение одного пациента в ГКС с учетом осложнений составили

$$DC_{GKSC} = (11220,76 \text{ руб.} + 25964,61 + 22364,35 + 42287,04) \\ /40 = 2545,92 \text{ руб.}$$

Так как в ОГ осложнений не выявлено, следовательно, общие прямые/средние затраты на лечение одного больного

$$DC_{OG} = (1362,90 \times 36)/36 = 1362,90 \text{ руб.},$$

что равно стоимости курса терапии лейкопении в ОГ.

Расчеты доказали, что лечебный эффект ЭКФТ достигнут меньшими (1362,90 руб.), чем при медикаментозной гемостимуляции (2545,92 руб.) затратами. Экономия при ЭКФТ составила 1183,02 руб. У больных после ЭКФТ не выявлено признаков осложнений, что обусловлено более быстрым увеличением количества иммунокомпетентных клеток крови, уменьшением анемизации слизистой и отсутствием в схеме лечения препаратов, повреждающих слизистую желудка. Таким образом, интенсивная терапия с включением экстракорпоральной фармакотерапии с эссенциале Н при лейкопении, возникшей после курса химиотерапии, экономически выгодна. Сравнение затрат на их проведение показало преимущество метода ЭКФТ.

Следующий этап – расчет эффективности затрат или стоимостного анализа эффективности (CEA – cost-effectiveness analysis) – был проведён в ОГ и ГКС. Сравнивались за-

траты на единицу эффекта (день), получаемого в результате лечения в ОГ и ГКС с использованием разных методик.

Курс лечения в ГКС при общих затратах в 2545,92 руб. на протяжении одного курса ПХТ повысил уровень лейкоцитов в среднем за 13 дней. Курс лечения в ОГ при общих затратах в 1362,90 руб на протяжении одного курса ПХТ повысил уровень лейкоцитов в среднем за 6 дней.

При распределении ресурсов возникает вопрос: «Какие именно преимущества будут получены и каковы будут дополнительные расходы при использовании метода ЭКФТ в ОГ?»

Средние нормативные показатели в системе «затраты-эффективность» будут составлять в расчете на 100 пациентов: в ГКС 19584,00 рубля на один курс ПХТ (2545,92 /0,13); в ОГ 22715,00 рубля на один курс ПХТ (1362,90/0,06). Дифференцированный показатель в системе «затраты-эффективность» при сравнении методов лечения лейкопении в ОГ и в ГКС составит 16900,28 руб. на один дополнительный день лечения 100 пациентов  $(2545,92 - 1362,90) / (0,13 - 0,06)$ , дополнительные расходы на один день лечения составили 5814,72 руб.  $(22715,00 - 16900,28)$  также в расчете на 100 пациентов.

Расчет приращения эффективности затрат по группам сравнения выглядит следующим образом:

$$\text{CEA}_{\text{incr}} = \frac{(2545,92 - 1362,90)}{(13 - 6)} = \frac{1183,02}{7} = 169,00 \text{ руб.},$$

где  $\text{CEA}_{\text{incr}}$  – приращение эффективности затрат;

1183,02 – это  $\Delta$  Расходы;

7 – это  $\Delta$  Эффект.

Итог этой операции показал, что стоимость дополнительной единицы конечного результата лечения одного пациента равна 169,00 руб., что подтверждает и подсчеты, приведенные выше.

Несмотря на то, что затраты на один день лечения в ОГ больше в 1,2 раза, эффект от лечения достигается в 2,2 раза быстрее, чем в ГКС. Это делает возможным перераспределить сэкономленные средства (1183,02 руб.) на следующие 7 дней (по 169,00 руб.). Отсюда вычисляется величина дополнительных вложений для достижения дополнительного эффекта:  $227,15 - 169,00 = 58,15$  руб. в расчете на одного пациента на один день лечения.

Сравнение двух методов при помощи коэффициентов эффективности наглядно демонстрирует, что метод ЭКФТ более дешевый и эффективный, что позволяет перераспределить сэкономленные средства в пользу данной методики и выделить её в качестве альтернативы для купирования лейкопении.

В клиническом исследовании двух групп на основе оценки прямых и дополнительных затрат установлено, что на лечение лейкопении у больных РЯ, выполнения математического моделирования по методике построения «древа решений», анализа коэффициентов СЕА выявлена доминирующая экономическая альтернатива фармакотерапии лейкопении, предусматривающая применение на стационарном этапе лечения методики ЭКФТ. Проведенный экономический анализ наглядно продемонстрировал, что метод ЭКФТ более дешевый и эффективный, что позволяет перераспределить

сэкономленные средства в пользу данной методики за счет предотвращенных осложнений.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на позитивную тенденцию в лечении онкологических больных, частота побочных явлений современной противоопухолевой терапии, нередко угрожающих жизни больного, остается достаточно высокой, что связано с токсическим действием цитостатических препаратов на активно пролиферирующие клеточные системы организма. Использующиеся до последнего времени с целью профилактики и лечения лейкопении препараты недостаточно эффективны. Одной из наиболее интересных технологий, позволяющих уменьшить количество используемого препарата, его токсическое воздействие, порой повысить эффективность, является экстракорпоральная фармакотерапия.

Рассмотренные вопросы расширения традиционных программ лечения тяжелого миелотоксического синдрома, развившегося у онкологических больных в результате агрессивных антиblastоматозных курсов, за счет экстракорпоральной гемокоррекции способствует более быстрому и полному восстановлению гематологических показателей, а также основных биохимических параметров гомеостаза. Представленные данные и опыт применения данного метода в онкологии позволяют надеяться на расширение эфферентных методов по мере совершенствования аппаратного обеспечения и более широкого внедрения в практику прогрессивных технологий.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антонеева, И.И. Динамика уровня цитокинов в крови больных раком яичников при прогрессировании опухоли / И.И. Антонеева // Вестн. РУДН. – 2007. - № 6. - С. 479-482.
2. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. - 5-ое изд., перераб. - Л.: Химия, 1986. - 432 с.
3. Влияние Г-КСФ на кинетику гемопоэтических предшественников регенерирующего костного мозга / Т.Ю. Хричкова [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. - № 1. - С. 56-59.
4. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии / В.А. Лебедева [и др.] // Сиб. онколог. журн. - 2007. - № 2 (22). - С. 42-45.
5. Генинг, Т.П. Фармакокинетика антибиотика, вводимого в организм в клеточных носителях / Т.П. Генинг, К.К. Мануйлов // Антибиотики и химиотерапия. - 1991. - № 9. - С. 19-20.
6. Гершанович, М.Л. Осложнения при химио- и гормональной терапии злокачественных опухолей / М.Л. Гершанович. - М.: Медицина, 1982. – 224 с.
7. Гиллем, А. Электронные спектры поглощения органических веществ / А. Гиллем. - М.: Наука, 1957. - 54 с.
8. Горбачев, В.И. Экстракорпоральная фармакотерапия в лечении инфекционных осложнений: моногр. / под

ред. В.И. Горбачева, Т.В. Мухоедовой, Н.Г. Корнилова. – Иркутск: РИО ИГИУВ, 2009. - 135 с.

9. Горбунова, В.А. Значение лейкомакса (гранулоцитарно-макрофагальный колониостимулирующий фактор) в онкологии и гематологии / В.А. Горбунова // Вопр. онкологии. - 1995. - Т. 41, № 1. - С. 21-28.

10. Дмитриева, Н.В. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных /Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова. - М.: Боргес, 2003. - С. 15-18.

11. Евтушенко, Г.В. Побочные эффекты химиотерапии и их коррекция у больных с распространенным раком яичника / Г.В. Евтушенко, В.С. Свинцицкий // Украин. химиотерапевт. журн. - 2000. - № 4(8). - С. 32-36.

12. Карнаухова, Л.И. Ультрафиолетовая спектроскопия /Л.И. Карнаухова, Е.Н. Тупицын. - Саратов: СГУ, 1994. - 25 с.

13. Карпушина, И.А. Применение методики направленного транспорта лекарственных веществ в клинической практике (обзор литературы) / И.А. Карпушина, Т.Ф. Стельлева, Е.Ю. Бонитенко // Рос. биомед. журн. - 2004. - Т. 5. - С. 404-408.

14. Костюченко, А.Л. Эфферентная терапия / А.Л. Костюченко. - СПб.: Фолиант, 2000. - 432 с.

15. Механизмы угнетения и восстановления кроветворения у онкологических больных в условиях полихимиотерапии / Т.Ю. Хричкова [и др.] // Пробл. онкофармакологии: материалы науч.-практ. конф. - Томск: Изд-во ТГУ, 2008. - С. 48-52.

16. Миелотоксический синдром: перспективные направления научного поиска / В.В. Муравьев [и др.] // Актуальные вопросы клинической медицины, сохранения здоровья и реабилитации сотрудников специальных войск: материалы науч.-практ. конф. ВМИ ФСБ РФ. - Н.Новгород, 2005. - С. 92-193.

17. Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией /С.В. Лохвицкий [и др.] // Сахарный диабет. - 1999. - № 3 (4). - С. 24-28.

18. Подольцева, Э.И. Колониестимулирующие факторы в онкологии / Э.И. Подольцева // Практ. онкология. - 2001. - № 1(5). - С. 21-24.

19. Применение экстракорпоральной антибактериальной фармакотерапии у больных с хирургической инфекцией /А.Н. Бельских [и др.] // Эфферентная терапия. - 2003. - Т. 9, № 11. - С. 55-56.

20. Птушкин, В.В. Роль гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в лечении инфекции при нейтропении /В.В. Птушкин //Онкология. - 2001. - Т. 3, № 3. - С. 32-36.

21. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц / А.В. Соснов [и др.] //Качеств. клин. практика. - 2008. - С. 13-19.

22. Распространение миелотоксического синдрома среди пациентов гематологических и онкологических стационаров / В.В. Муравьев [и др.] //Нижегородский мед. журн. - 2008. - № 6. - С. 6-10.

23. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - 2-е изд., доп. - М.: Практ. медицина, 2005. - 365 с.
24. Снижение частоты нейтропении при использовании пегфилграстима в первом и последующих циклах химиотерапии в онкологических клиниках / Н. Ozer [et al.] // Онкология. - 2007. - № 12. - С. 484-494.
25. Тюляндина, С.А. Рак яичников / С.А. Тюляндина. - М.: Медицина, 1996. - 63 с.
26. Функциональное состояние клеток крови при миелотоксическом синдроме / В.В. Муравьев [и др.] // Клиническая гемореология: материалы междунар. конф. - Ярославль, 2005. - С. 236-241.
27. Хричкова Т.Ю. Механизмы развития миелотоксических эффектов в процессе противоопухолевой химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Ю. Хричкова. - Томск, 2009. - 52 с.
28. Экономика здравоохранения: учеб. пособие / под ред. В.Ю. Семенова. - М.: ООО Мед. информ. агентство, 2006. - 472 с.
29. A multicenter, randomized phase III study of paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 CM-RT) and IV ovarian cancer (OC) / G. Scarfone [et al.] // Proc. ASCO. - 2003. - Vol. 22. - P. 450 (abs. 1807).
30. Alderley, M. Hepatic disorders. Features and appropriate management / M. Alderley, J. Grady // Drugs. - 1995. - Vol. 49. - № 1. - P. 83-102.

31. Arroyo, V. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V. Arroyo // Hepatology. - 1996. - Vol. 23. - № 2. - P. 164-176.
32. Caruthers, S.D. Nanotechnological applications in medicine / S.D. Caruthers, S.A. Wickline, G.M. Lanza / Curr. Opin. Biotechnol. - 2007. - Vol.18. - № 1. - P. 26-30.
33. Kazakov, S. Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications / S. Kazakov, K. Levon // Curr. Pharm. Des. - 2006. - Vol. 12. - № 36. - P. 4713-4728.
34. Ozols, R.F. New treatment for ovarian cancer / R.F. Ozols // Educational lectures 17 th ICACT. - 2006. - P. 23.
35. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia / J.P. Bodey [et al.] // Ann. Intern. Med. - 1966. - Vol. 64. - P. 328-341.
36. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: A GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study / A.J. Gonzalez-Martin [et al.] //Ann Oncol. - 2005. - Vol. 16. - P. 749-755.
37. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer / J. Crawford [et al.] // NEJM. - 1991. - Vol. 325. - P.164-169.
38. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer, the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial / M.K. Parmar [et al.] // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 2099-2106.

Научное издание

**ГОРБАЧЁВ ВЛАДИМИР ИЛЬИЧ  
МОРИКОВ ДМИТРИЙ ДМИТРИЕВИЧ**

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ  
ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ  
В ЛЕЧЕНИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ  
МИЕЛОДЕПРЕССИИ**

Монография

Корректор Е.М. Куликова

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetоСори.  
Усл. п. л. 8,3. Уч.-изд. л. 6,0. Тираж 300. Заказ 1/196.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. 664079, г. Иркутск,  
м-н Юбилейный, 100, к. 302. Тел. (3952)46-69-26.

E-mail: igiuvpress@yandex.ru

