

Клинико-патогенетические аспекты действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при осложнениях химиотерапии лимфом

доктор медицинских наук Карева, Нина Петровна

Введение диссертации (часть автореферата) доктор медицинских наук Карева, Нина Петровна, 2007 год, Новосибирск

Актуальность проблемы. Современные методы терапии, применяемые в онкогематологии, обеспечивают возможность излечения от неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина (ЛХ), удельный вес которых составляет более 60 % в структуре гемобластозов (ГБ). Общая выживаемость больных НХЛ колеблется в среднем от 3 до 8-10 лет (Воробьев А. И., 2003; Подольцева Э. И., 2004; Wilder R. V. et al., 2002; Hennessy V. T. et al., 2004), а при ЛХ более, чем в 60 % случаев достигается безрецидивная 20-летняя выживаемость (Brandt L. et al, 2001; Canellos G. P., Niedzwiecki D., 2002). Основным методом, позволившим значительно улучшить прогноз при этих заболеваниях, является полихимиотерапия (ПХТ). Однако успехи лечения злокачественных лимфом лимитируются низкой органоспецифичностью цитостатических препаратов и связанной с этим их высокой общей токсичностью. Побочные эффекты противоопухолевых лекарств являются причиной углубления иммуносупрессии, развития гипоплазии гемопоэза, лекарственно-индуцированного поражении печени и других осложнений в период индукции-консолидации ремиссии, что в итоге приводит к снижению эффективности лечения, а в некоторых случаях - к летальному исходу (Гершанович М. Л. и соавт., 1999; Поддубная И. В. и соавт., 2000; Ушаков И. И. и соавт., 2004).

Современные достижения экспериментальной и клинической онкологии и онкогематологии дают основание говорить о множестве патогенетических звеньев, участвующих в формировании осложнений химиотерапии. В то же время существуют универсальные механизмы реализации токсических эффектов цитостатических препаратов, среди которых центральное место занимают активация свободно-радикального окисления (СРО) липидов и угнетение системы антиоксидантной защиты (АОЗ), инициируемые как самим опухолевым процессом, так и методами противоопухолевого лечения (Зозуля Ю. А., и соавт., 2000; Байкова В. Н. и соавт. 2005; Portakal O. et al., 2000; Schachter E. et al., 2000). Нарушения прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза не только усиливают цитотоксическое действие химиопрепаратов в отношении здоровых тканей, но и снижают эффективность противоопухолевого лечения (Немцова Е.Р. и соавт., 2003; Ashkenazi A., Dixit V. M., 1998; Brown N. S., Bicknell R., 2001).

Поиск методов патогенетически обоснованного лечения, направленных на коррекцию нарушений антиоксидантного статуса (АОС) при гемобластозах, является актуальной проблемой патофизиологии и онкогематологии. Сложность

данной проблемы в том, что средства, восстанавливающие АОС и ослабляющие токсичность цитостатических препаратов, одновременно не должны стимулировать рост опухоли и снижать эффективность противоопухолевого лечения. Исследования, проведенные в области восстановительной медицины и физиотерапии в 80-90-х годах прошлого столетия, показали, что таким требованиям отвечает низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) миллиметрового (ММ) диапазона (Девятков Н. Д. и соавт., 1987; Зубенкова Э. С., 1991; Кабисов Р. К., 1998). Миллиметровые волны являются эффективным иммуномодулирующим физиотерапевтическим фактором, обеспечивающим тренировку адаптационных возможностей и повышение защитных сил организма при отсутствии теплового, так называемого «энергетического», действия на ткани, что позволяет достаточно широко использовать КВЧ-терапию в онкологии. Установлено, что КВЧ-излучение не ускоряет опухолевый рост, не снижает эффективность стандартной схемы лечения онкологических заболеваний и способно уменьшать проявления общей токсичности цитостатических препаратов (Соколов В. В. и соавт., 1996; Плетнев С. Д., 2000; Теппоне М.В., 2003; Жукова Г. В. и соавт., 2005).

Особый интерес вызывает возможность применения КВЧ-терапии в онкогематологии, так как ЭМИ КВЧ в комбинации с противоопухолевыми препаратами, широко используемыми в лечении гемобластозов, оказывает протекторное действие на клетки костного мозга, снижает проявления цитостатической депрессии гемопоэза и усиливает торможение роста экспериментального лейкоза и лимфосаркомы (Жукова Г. В. и соавт., 2005; Chidichimo G. et al., 2002).

Несмотря на имеющиеся научные предпосылки к использованию КВЧ-терапии в гематологической клинике, ранее в основном изучалось действие ЭМИ КВЧ в условиях лучевой и химиотерапии солидных опухолей (Запорожан В. Н. и соавт., 1991; Соколов В. В. и соавт., 1996; Колмацуй Н. Б., 2000; Плетнев С. Д., 2000.). Влияние ММ-волн на переносимость химиотерапии (ХТ) при гемобластозах не исследовалось, не проводилось комплексной оценки динамики показателей антиоксидантного статуса и частоты осложнений ПХТ на фоне применения КВЧ-терапии в период индукции-консолидации ремиссии лимфом. Известно, что в реализации саногенетических эффектов КВЧ-терапии ведущую роль играет изменение функционального состояния иммунной системы (Чуян Е. Н., Темурьянц Н. А., 2005; Makar V. R. et al., 2006), однако механизмы иммуномодулирующего действия ММ-волн до конца не установлены. Учитывая глубину проникновения электромагнитного излучения КВЧ-диапазона (не более 0,5 мм) и высокую чувствительность к его действию клеток Лангерганса, фибробластов, Т-лимфоцитов, эндотелия капилляров (Бецкий О. В., 2001; 2004), можно предположить, что ЭМИ КВЧ является модулятором продукции цитокинов (ЦК), обеспечивающих регуляцию иммунного ответа и межклеточное взаимодействие в тканях. Изучение характера влияния ММ-волн на цито-киновый профиль, нарушенный при опухолевом процессе, поможет уточнить

механизмы цитопротекторного действия ЭМИ КВЧ.

Важной задачей является исследование особенностей действия ЭМИ КВЧ в условиях применения ХТ в зависимости от биотропных параметров. Установлено, что при лечении больных онкологического профиля для получения таких эффектов, как снижение токсичности и потенцирование противоопухолевого действия химиотерапии, предпочтительнее использовать ЭМИ КВЧ с частотой 42,19 ГГц, что соответствует длине волны 7,1 мм (Севастьянова Л. А., 1985; Плетнев С. Д. и соавт., 1987). Нет единого мнения в отношении оптимальных значений таких параметров, как частотно-амплитудная модуляция, локализация и продолжительность воздействия, а влияние этих физических характеристик ЭМИ КВЧ на развитие ответных саногенетических реакций организма при злокачественных лимфомах ранее не изучалось.

Не решен вопрос о пороге чувствительности многоклеточных организмов к ММ-волнам. Экспериментальные работы, выполненные в 70-80-ые годы прошлого столетия, проводились в основном на аппаратах, продуцирующих ЭМИ КВЧ с плотностью потока мощности (ППМ) от 1 мкВт/см до 10 мВт/см (Бецкий О. В., 2004). С середины 90-х годов достаточно широко используются аппараты КВЧ-терапии, работающие с выходной мощностью ЭМИ, измеряемой в долях микроватта. Применение сверхслабых ЭМП в клинической практике, в том числе, и в онкологии, оказалось успешным, но, к сожалению, в основном оно строится на эмпирически полученных терапевтических эффектах, так как о действии ЭМИ КВЧ с ППМ менее 1 мкВт/см на многоклеточный организм в эксперименте фактически не изучалось.

Цель исследования: на основе изучения клинко-патогенетических аспектов действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты разработать программы КВЧ-терапии для профилактики и лечения осложнений химиотерапии у больных лимфомами.

Задачи:

1. Изучить особенности гемограммы, клеточного состава костного мозга и структурных изменений печени при многократном облучении интактных животных ЭМИ КВЧ с разными параметрами воздействия.
2. Изучить возможность коррекции депрессии кроветворения и патоморфологических изменений печени под влиянием ЭМИ КВЧ различной интенсивности на модели цитотоксического повреждения органов интактных животных.
3. Исследовать влияние ЭМИ КВЧ на динамику гемограммы и биохимических индикаторов гепатологических синдромов у больных с цитостатической депрессией кроветворения и токсико-медикаментозным поражением печени.
4. Проанализировать динамику гемограммы, миелограммы, биохимических показателей, жалоб с использованием разработанной карты-опросника и частоту осложнений химиотерапии в период индукции-консолидации ремиссии у больных с впервые выявленными лимфомами, получавшими ПХТ в сопровождении КВЧ-терапии и без сопровождения ЭМИ КВЧ.

5. Исследовать показатели, характеризующие антиоксидантный статус и уровни провоспалительных цитокинов (IL-1P, TNF-a, IL-6 и IFN-γ) до лечения, в динамике полихимиотерапии и в ранний период ремиссии у больных лимфомами, получавшими ПХТ в сопровождении КВЧ-терапии и без сопровождения ЭМИ КВЧ.

6. Оценить терапевтическую эффективность ЭМИ КВЧ при цитостатической депрессии кроветворения, токсико-медикаментозном поражении печени и диспепсическом синдроме в зависимости от биотропных параметров и выявить оптимальные режимы КВЧ-воздействия.

7. На основе полученных данных разработать программы применения КВЧ-терапии для профилактики и лечения осложнений полихимиотерапии у больных лимфомами.

Научная новизна

Впервые обоснована целесообразность применения КВЧ-терапии в качестве адьювантного метода лечения при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина. Показано, что под влиянием ЭМИ КВЧ снижается частота осложнений химиотерапии и увеличивается в 3,3 раза доля больных, у которых на протяжении всего периода индукции ремиссии не проявляются побочные эффекты цитостатических препаратов.

Экспериментально доказано, что ММ-волны уменьшают гематологическую токсичность цитостатических препаратов, используемых в программах химиотерапии I линии, и оказывают стимулирующее влияние на все три ростка кроветворения — лейкоцитарный, эритроцитарный, тромбоцитарный. Впервые установлено, что применение ЭМИ КВЧ в период индукции-консолидации ремиссии снижает частоту цитостатической лейкопении и тромбоцитопении и способствует коррекции анемического синдрома, имеющегося до начала лечения у больных лимфомами. Обоснована эффективность ЭМИ КВЧ при цитостатической лейкопении, являющейся причиной нарушения периодичности полихимиотерапии по программам I линии.

Впервые на экспериментальной модели цитостатического повреждения установлено уменьшение морфологических признаков лекарственно-индуцированного поражения паренхимы печени и ускорение восстановительных процессов в печеночной ткани под влиянием ЭМИ КВЧ. Впервые доказано

уменьшение гепатотоксичности противоопухолевых препаратов при использовании КВЧ-терапии в качестве метода сопровождения. Выявлено, что ММ-волны предупреждают нарастание синдрома цитолиза, улучшают желчеобразующую функцию печени и способствуют регрессу признаков синдрома мезенхимального воспаления в период индукции-консолидации ремиссии.

Показана связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов при хроническом лимфолиферативном процессе и определена роль этих нарушений в развитии и поддержании анемического синдрома и токсико-медикаментозного поражения печени у больных лимфомами. Впервые на основании комплексной

оценки антиоксидантного статуса в разные периоды заболевания выявлено антиоксидантное действие ЭМИ КВЧ, в основе которого лежит стимуляция ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты и снижение прооксидантной активности сыворотки крови.

Установлено, что плотность потока мощности электромагнитного излучения не оказывает решающего влияния на терапевтическую эффективность ММ-волн. Экспериментально доказано, что чувствительность многоклеточного организма к ММ-волнам сохраняется при многократном уменьшении интенсивности ЭМИ КВЧ (в 10 раз). Показана зависимость цитопро-текторного, антиоксидантного и биостимулирующего эффектов ЭМИ КВЧ от частотной модуляции, экспозиции, локализации и продолжительности курса воздействия.

Практическая значимость

Полученные данные о влиянии ЭМИ КВЧ на гемопоэз, отдельные звенья иммунитета и антиоксидантный статус служат обоснованием применения КВЧ-терапии в качестве метода сопровождения в период индукции-консолидации ремиссии у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, целью назначения которого является снижение токсичности цитостатического воздействия, профилактика и коррекция осложнений полихимиотерапии.

Определены показания к применению ЭМИ КВЧ в период индукции-консолидации ремиссии лимфом и разработана технология воздействия миллиметровыми волнами в качестве терапии сопровождения и в целях коррекции цитостатической лейкопении, токсико-медикаментозного поражения печени, диспепсического синдрома.

Обосновано применение в клинической онкогематологии серийно выпускаемых аппаратов КВЧ-терапии, работающих с выходной мощностью менее 1 мкВт.

Определены оптимальные значения продолжительности одной процедуры и курса КВЧ-терапии, частотной модуляции ЭМИ КВЧ, локализации облучения при применении ММ-волн в условиях цитостатического воздействия.

Уменьшение частоты и степени тяжести цитостатической лейкопении и токсико-медикаментозного поражения печени у больных лимфомами на фоне применения КВЧ-терапии способствует выполнению режима лечения цитостатическими препаратами в период индукции-консолидации ремиссии.

Положения, выносимые на защиту

1. Важным звеном патогенеза неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина являются нарушения цитокинового профиля и антиоксидантного статуса, характеризующиеся высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высокой активностью процессов перекисного окисления липидов и подавлением механизмов антиоксидантной защиты. Применение электромагнитного излучения крайне высокой частоты предотвращает прогрессирование нарушений антиоксидантного статуса и способствует нормализации сывороточных уровней IL-6, IL-1p, TNF-a в период индукции-консолидации ремиссии.

2. Под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты уменьшается степень цитостатической депрессии гемопоэза и

стимулируется восстановление гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения в постцитостатический период в эксперименте и у больных лимфомами на этапе химиотерапии.

3. Уменьшение степени лекарственно

индуцированных альтеративных изменений структуры печени и активация репаративных процессов в печеночной ткани в постцитостатический период отмечается на фоне воздействия низкоинтенсивным электромагнитным излучением крайне высокой частоты в эксперименте. Миллиметровые волны оказывают гепатопротекторное действие на этапе ПХТ у больных лимфомами, о чем свидетельствует динамика биохимических маркеров гепатологических синдромов в период индукции-консолидации ремиссии.

4. Снижение частоты осложнений химиотерапии и увеличение доли пациентов, у которых на протяжении всего периода индукции ремиссии не проявляются побочные эффекты цитостатических препаратов, коррекция анемического синдрома, имеющегося до начала лечения у больных лимфомами, достигается при применении ЭМИ КВЧ низкой интенсивности в качестве терапии сопровождения.

5. Эффективность ММ-волн существенно не меняется при снижении интенсивности излучения до $0,002 \text{ мкВт/см}$, что свидетельствует о высокой чувствительности биологических объектов к ЭМИ КВЧ. Реализация саногенетических эффектов ММ-волн с фиксированной частотой зависит от таких параметров, как характер частотной модуляции, локализация и продолжительность воздействия.

Заключение диссертации доктор медицинских наук Карева, Нина Петровна

ВЫВОДЫ

1. К механизмам токсического повреждения здоровых тканей при лимфомах относится некомпенсированная активация перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Включение ЭМИ КВЧ в комплексное лечение больных лимфомами в период индукции-консолидации ремиссии способствует восстановлению прооксидантно-антиоксидантного баланса и нормализации сывороточных уровней провоспалительных цитокинов.

2. Цитопротекторные свойства ЭМИ КВЧ обусловлены активацией механизмов антиоксидантной защиты, что проявляется повышением антиоксидантной активности сыворотки крови, активности глутатионредуктазы, уровня восстановленных тиоловых групп при одновременном снижении уровня малонового диальдегида и прооксидантной активности сыворотки крови у больных лимфомами в условиях цитостатического воздействия на фоне КВЧ-терапии.

3. Уменьшение степени цитостатической депрессии кроветворения и структурных изменений печени при цитотоксическом повреждении органов интактных животных достигается при воздействии ЭМИ КВЧ на частоте $42,19 \text{ ГГц}$ с плотностью потока мощности 10 мВт/см^2 и $0,002 \text{ мкВт/см}^2$. В постцитостатический период под влиянием ЭМИ КВЧ ускоряется

восстановление клеточного состава костного мозга и периферической крови, в печеночной ткани сокращается объем некрозов и зон реактивного воспаления, активируются репаративные процессы, о чем свидетельствует улучшение микроциркуляции, увеличение числа двуядерных гепатоцитов и численной плотности синусоидальных клеток.

4. Снижение токсичности противоопухолевых препаратов на фоне применения ЭМИ КВЧ сопровождается увеличением в 3,3 раза доли пациентов, у которых на протяжении всего периода индукции-консолидации ремиссии не проявляются побочные эффекты цитостатических препаратов (с 6,7 до 22,9 %, $p < 0,05$). Осложнения ПХТ развиваются у 77,1 % больных лимфомами, получающих КВЧ-терапию в качестве терапии сопровождения, тогда как в группе сравнения — у 93,3 % ($p < 0,05$). Достоверно реже регистрируются цитостати-ческая лейкопения и тромбоцитопения (21,4 и 7,1 %, в группе сравнения — 41,7 и 35,0 %, $p < 0,05$), токсико-медикаментозное поражение печени (22,9 и 43,2 % соответственно, $p < 0,05$), диспепсический синдром (11,4 и 25,0 %, $p < 0,05$).

5. Применение КВЧ-терапии при цитостатической лейкопении 2-3 степени приводит к более быстрому росту числа лейкоцитов в периферической крови и сокращению медианы продолжительности лейкопении в 1,8 раза, что позволяет начать очередной курс ПХТ в среднем на $3,7 \pm 0,49$ дня раньше, чем в группе сравнения. ЭМИ КВЧ способствует поддержанию нормального количества лейкоцитов во время курса полихимиотерапии и в последующий межкурсовой промежуток.

6. Уменьшение степени выраженности и частоты синдромов цитолиза и холестаза у больных лимфомами с токсико-медикаментозным поражением печени в динамике комплексного применения КВЧ-терапии и полихимиотерапии свидетельствует о снижении токсического повреждения мембран гепатоцитов и улучшении их желчеобразующей функции под влиянием низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ.

7. ЭМИ КВЧ на частоте 42,19 ГГц различной интенсивности (10 мВт/см² и 0,002 мкВт/см²) не оказывает отрицательного влияния на гемограмму, клеточный состав костного мозга и структуру печени интактных животных и активирует адаптационные механизмы при длительности облучения в течение 30 минут, что свидетельствует о сохранении биологических эффектов КВЧ-излучения при многократном уменьшении его интенсивности и зависимости ответной реакции организма от продолжительности воздействия.

8. Применение ЭМИ КВЧ на частоте 42,19 ГГц с плотностью потока мощности 10 мВт/см² и 0,002 мкВт/см² обеспечивает развитие однонаправленных саногенетических реакций и терапевтических эффектов в условиях цито-статического воздействия. При экспозиции 30 минут ЭМИ КВЧ с ППМ

10 мВт/см² активнее, чем ЭМИ КВЧ с ППМ 0,002 мкВт/см², стимулирует адаптационно-компенсаторные механизмы, вызывая более выраженную положительную динамику интегральных показателей антиоксидантного статуса и структуры общих неспецифических адаптационных реакций непосредственно

после курса КВЧ-терапии.

9. Биологическая эффективность ЭМИ КВЧ зависит от таких параметров, как продолжительность однократного и курсового воздействия и характер частотной модуляции. Для проявления гемостимулирующего, антиоксидантного и адаптационного действия миллиметровых волн на этапе химиотерапии лимфом оптимальной является 30-минутная экспозиция при проведении коротких (5-7 процедур) повторных курсов КВЧ-терапии. Повышению терапевтической эффективности при цитостатической депрессии кроветворения способствует модуляция ЭМИ КВЧ частотой 9,45 Гц или 8 Гц, при поражении желудочно-кишечного тракта — комбинацией частот 3,5+8,1+9,4 Гц.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики возникновения осложнений химиотерапии в период индукции-консолидации ремиссии рекомендуется включать в комплексное лечение больных с впервые выявленными неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина в качестве метода сопровождения КВЧ-терапию по методикам, разработанным на основе анализа эффективности ЭМИ КВЧ в зависимости от параметров воздействия.
2. Применение КВЧ-терапии или КВЧ-пунктуры по разработанным методикам рекомендуется при развитии ранних осложнений химиотерапии (цитостатической лейкопении, лекарственно-индуцированного поражения печени, диспепсического синдрома). Выбор способа воздействия ЭМИ КВЧ (КВЧ-терапия или КВЧ-пунктура) определяется техническим обеспечением метода.
3. Проведение КВЧ-терапии предусматривает зональное воздействие (область грудины, воротниковая зона, локтевой и коленный суставы), для чего предпочтительнее использовать аппарат класса «КВЧ» с выходной мощностью, обеспечивающей интенсивность излучения в пределах 5-10 мВт/см.
4. При проведении КВЧ-пунктуры воздействие осуществляется на точки акупунктуры VG14, Gill, E36, VC17, MC6, RP6, для чего предпочтительнее использовать аппарат класса «Стелла-1» с выходной мощностью менее 1 мкВт.
5. При проведении КВЧ-терапии в целях профилактики осложнений химиотерапии и для лечения цитостатической миелосупрессии рекомендуется использовать «универсальный» режим частотной модуляции ЭМИ КВЧ (9,45 Гц) или близкий к нему (8 Гц). При диспепсическом синдроме (тошноте/рвоте) наиболее эффективным оказался режим «регуляции желудочно-кишечного тракта», состоящий из комбинации частот 3,5+8,1+9,4 Гц.
6. При применении ЭМИ КВЧ в комплексном лечении больных НХЛ и ЛХ в качестве метода сопровождения кратность процедур КВЧ-терапии или КВЧ-пунктуры определяется программой химиотерапии: при 4-5-дневном цикле ПХТ (СОР, СНОР, СНОЕР, ДНАР) проводится 2-3 ежедневных процедуры перед очередным курсом и 3-4 процедуры, начиная с 4-5 дня цикла ПХТ, в дни, свободные от внутривенного введения цитостатических препаратов; при 2-х-недельном цикле ПХТ проводится 2-3 ежедневных процедуры перед первым внутривенным введением цитостатических препаратов, 12 процедуры

— перед вторым введением (1 и 8-й день при выполнении программ COPP, BEACOPP, 1 и 14-й день — ABVD) и 3-5 процедур — после окончания курса химиотерапии.

Кратность курсов КВЧ-терапии определяется числом курсов ПХТ в период индукции-консолидации ремиссии (в среднем 5-6 курсов).

7. При применении ЭМИ КВЧ для лечения цитостатической лейкопении процедуры КВЧ-терапии или КВЧ-пунктуры проводятся ежедневно до подъема числа лейкоцитов минимум до $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Длительность курса определяется динамикой роста числа лейкоцитов и может колебаться от 3 до 10 процедур. Увеличение продолжительности курса не рекомендуется из-за снижения терапевтической эффективности ЭМИ КВЧ.