

СОДЕРЖАНИЕ

ОНКОЛОГИЯ	2
ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОНЪЮГАТОВ ДЕРИНАТА В ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	4
ПЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВОГО ЛИМФАНГИТА ЛЕГКИХ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ	7
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЕРИНАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	9
РАБОТА НИИ СКОРОЙ ПОМОЩИ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	15
МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	16
КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ В НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА МЗ И МП РФ, (Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)	18
ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОНЪЮГАТОВ ДЕРИНАТА В ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	19
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ НА ОСНОВЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК СТИМУЛЯТОРА КРОВЕТВОРЕНИЯ И СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ	22
ОТЧЁТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ПРЕПАРАТА «ДЕРИНАТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	23
ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОНЪЮГАТОВ В ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА	24
ИММУНО- И ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	26
ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЕРИНАТ В УСЛОВИЯХ ХОСПИСА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ.	27

ОНКОЛОГИЯ

До недавнего времени основными методами лечения онкологических заболеваний являлось хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия. В последнее десятилетие появился и активно развивается новый метод лечения - биотерапия. Это новая перспективная область медицины. Она включает в себя применение природных, биологически активных агентов (интерфероны, интерлейкины), иммуномодулирующих фармакологических препаратов, лучшими из которых в настоящее время являются препараты ДНК. Несмотря на то, что это направление в онкологии еще достаточно молодо, уже ясно - за ним будущее.

Нуклеиновые кислоты проявляют заметный противоопухолевый эффект. Деринат, в зависимости от вида онкологического заболевания, снижает скорость роста опухоли: саркома 45 - 18,6%, саркома М-1 - 4,7%, карцинома Уокера 256 - 2,5%, альвеолярный рак печени - 13,8%.

В тяжелых случаях онкозаболевания шансы на успех появляются только при использовании системного подхода к лечению, то есть воздействие должно быть направлено не только и не столько на основной очаг, сколько на весь организм в целом, и, в первую очередь, на систему иммунитета - основной фактор защиты организма.

При проведении полихимиотерапии Деринат очень эффективен в качестве протектора, стабилизатора гемопоэза, антирезистента и антиинтенсификатора. Отчетливый лечебный эффект препарата предполагает универсальный характер действия, заключающийся в нормализации обменных процессов. Эффект стимуляции гемопоэза и регенераторных процессов сохраняется в течение 7-10 дней на фоне продолжения интенсивной полихимиотерапии.

В случае лейкопении и/или тромбоцитопении, возникших в период проведения курса химиотерапии (химиолучевой терапии) или после его окончания, показанием к применению препарата служит снижение содержания лейкоцитов в периферической крови до 2 тыс., тромбоцитов - 100 тыс. и менее. Назначать препарат показано практически всем больным, получающим химио- или лучевую терапию, для стимуляции гемопоэза, снятия токсических эффектов лечения, так как снижается кардио- и миелотоксичность.

1,5% раствор ДНК - Na - Деринат применяется в виде конъюгата с цитостатиками антрациклинового ряда (адриамицин, доксорубицин, фармарубицин и др.) по специальным методикам.

Соотношение Деринат/цитостатик составляет 4:1, вводится строго внутримышечно. Возможность такого пути введения обуславливается тем, что Деринат предотвращает некроз ткани, вызываемый цитостатиками. Конъюгат обладает уникальной противоопухолевой активностью при лечении тяжелых (стадии 3-4) форм рака молочной железы, рака легких, желудка, прямой кишки, лимфопролиферативных заболеваний, генерализованных процессов. По сравнению с известными химиопрепаратами конъюгат обладает резко сниженной токсичностью, в частности, по отношению к сердцу, печени и кроветворению, и столь же ярко выраженным увеличением противоопухолевого эффекта. К нему не возникает резистентности.

Снижение скорости роста опухоли при использовании свободного доксорубина и конъюгата

	саркома 45	саркома М-1	карцинома Уокера 256	альвеолярный рак печени
доксорубин	55,8%	70,5%	78,6%	46,2%
конъюгат	71%	73,3%	85,3%	61,6%

Конъюгат эффективен при метастазах в костях, печени, легких, лимфоузлах, головном мозге. Эффект терапии конъюгатом объясняется способностью Дерината накапливаться в тканях, находящихся в критическом состоянии, и служить проводником цитостатика. Это позволяет снизить курсовую дозу химиопрепарата в 2-3 раза.

Деринат обладает способностью проводить цитостатики через гематоэнцефалический барьер.

В клинику «Биотерапия» (Новосибирск) поступил больной К. из Казахстана с меланомой 4-й стадии, множественным метастазированием, в том числе и в кости черепа. Возник вопрос о необходимости ЯМР-томографии головного мозга, но томографический центр не работал. Состояние больного было очень тяжелым, поэтому решили провести конъюгатную терапию без томографического исследования. Большой лечебный эффект получился и со значительным улучшением был выписан. Через два месяца больной поступает вновь с вялым парализмом правой стороны. Была сделана ЯМР-томография и обнаружены метастазы в головном мозге - поражена лобная доля левого полушария и затылочная доля правого полушария. Врач-нейрохирург прооперировал больного и удалил обнаруженные образования. Но при исследовании опухолевого субстрата найдено не было, была удалена капсула, заполненная тканевым детритом и гноем. Опухолевая ткань была полностью разрушена проникшим через гематоэнцефалический барьер конъюгатом Дерината и доксорубина, который никогда без Дерината через гематоэнцефалический барьер не проникал.

Больной С., 20 лет, студент третьего курса медицинского института, поступил с диагнозом «Меланома, 4 стадия, полиметастазирование». Была проведена общая управляемая гипертермия, затем конъюгатная терапия (доксорубин с Деринатом), через месяц АФП с Деринатом. По истечении 3 месяцев после начала лечения демонстрируется онкологам практически здоровым. Катамнез 2 года. Стойкая ремиссия.

Гипертермия - это процедура, при которой температура тела пациента доводится до 43,5-45°C. Гипертермия используется во многих странах мира. Ее применяют в онкологических клиниках США, Японии, Германии. Долгое время летальность при ней была очень высока даже в ведущих клиниках мира. Врачи теряли до 75% своих пациентов и, как правило, не достигали уровня 43°C, что значительно снижало эффективность этой процедуры. И только после применения на практике мощной фармакологической защиты, обязательным компонентом которой является Деринат, удалось снизить летальность до нуля.

Применение фармакологической защиты позволяет разогреть организм до температуры 45°C без серьезных последствий для здоровья. Использование Дерината значительно усиливает опухолеповреждающее действие гипертермии;

предпроцедурный и послепроцедурный периоды протекают значительно легче, без серьезных реаниматологических проблем, что объясняется выраженным протективным действием препарата на все органы и ткани.

При эндолимфатической и лимфотропной химиотерапии применение Дерината также позволяет избежать развития побочных эффектов цитостатиков.

Больная, 32 года. Была прооперирована по поводу рака молочной железы. Во время операции проводилось цитологическое исследование опухоли, заключение - *carcner in situ*. Выполнена секторальная резекция. Через день после операции врач лаборатории меняет свое мнение и говорит о наличии у больной *sciiir*, такой формы локализации, при которой показана радикальная мастэктомия по Холстеду-Майеру (удаление молочной железы вместе с большой и малой грудными мышцами и региональными лимфоузлами подмышечно-подлопаточно-подключичной зоны). Пациентка от операции отказалась, поступает на лечение в «Биотерапию». Здесь ей проводится конъюгатная терапия (цитостатик Деринатом), дважды гипертермия (фармакологическая защита - Деринат), иммунотерапия (Деринат и АФП). Больная выписана, срок наблюдения 1,5 года. На месте опухоли рубец, не деформирующий молочную железу.

Хочется еще раз обратить внимание на то, что препарат Деринат является обязательным компонентом всех видов терапий, используемых в этой клинике.

42% пациентов клиники - многие из них находятся под наблюдением до 8 лет - имеют полную или частичную ремиссию. У 25% произошла стабилизация процесса или уменьшение очагов, отсутствие эффекта наблюдается лишь у 12% больных.

Применение иммуноконъюгатов Дерината в химиотерапии онкологических больных

Мельников Д.Ю.,

к.м.н., Уральский государственный медицинский институт

В начале 70-х годов в зарубежной литературе появились публикации по использованию конъюгатов дезоксирибонуклеиновой кислоты с антибиотиками-цитостатиками при лечении различных видов онкологических заболеваний. Однако в те годы нестабильность созданных конъюгатов не дала возможности широкого распространения этого направления в клинической практике лечения онкологических больных.

Российский препарат Деринат, представляющий собой натриевую соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, является иммуномодулятором на клеточном и гуморальном уровне и обладает противоопухолевым эффектом. Деринат снижает скорость роста опухоли.

Отечественные ученые, создавшие препарат Деринат, также получили конъюгаты Деринат+антибиотик антрациклинового ряда (адриамицин, доксорубицин и т.д.). Изучение физико-химических свойств этих конъюгатов показало их высокую прочность и стабильность.

Конъюгаты проявили повышенное терапевтическое действие при значительно сниженной кардио- и миелотоксичности по сравнению со свободным цитостатиком. Так снижение скорости роста опухоли при действии конъюгата Деринат+адриамицин

составляет: саркома 45 - 71%, саркома М-1 - 73,3%, карциносаркома Уокера-256 - 85,3%, альвеолярный рак печени-1 - 61,6%. Тогда как свободный адриамицин снижает скорость роста опухоли на: 55,8%, 70,5 %, 78,6%, 46,2% соответственно.

Одновременно были разработаны методики лечения рака различных локализаций внутримышечным введением конъюгата. Эти методики лечения успешно стали применять во многих клиниках страны.

В 1995 году Фармацевтический журнал Украины опубликовал результаты лечения больных III-IV стадии рака различных локализаций с использованием конъюгата Деринат+адриамицин. Отмечено, что практически у всех больных наблюдалась положительная динамика: либо полный, либо частичный эффект. Было отмечено, что конъюгат преодолевает гематоэнцефалический барьер (в отличие от свободного адриамицина) и имеет значительно меньшую токсичность для организма человека.

Известно, что скорость генерализации и тяжесть состояния больных IV стадии зависят от нарастающей активности лизосомальных ферментов, что также усугубляет декомпенсацию жизненно важных органов, депрессию кроветворения и снижает функциональную активность иммунитета.

Применение Дерината в любой схеме химио- или лучевой терапии восстанавливает иммунный статус больного и стабилизирует гемопоэз, так как восстанавливается, в первую очередь, количество лейкоцитов, что дает возможность не прерывать курс обычной химиотерапии.

Разработанные схемы лечения онкобольных конъюгатом повышают чувствительность к терапевтическому лечению, что также приводит к повышенному положительному терапевтическому действию. Так, при лечении конъюгатом рака желудка больных III-IV стадии с прогнозом жизни 3 месяца применяется следующая схема: 1-й день. 20 мг в/в митомicina, 30 мг адриамицина, 600 мг в/в циклофосфана, 75 мг конъюгата адриамицин-Деринат, конъюгированного аутоплазмой пациента, вводимого внутримышечно ежедневно с 3 по 6 день.

Повторные курсы лечения проводили через 21 день. Предпочтение для продолжения лечения отдавалось больным со стабилизацией, частичной ремиссией и повышенной активностью креатининкиназы, определяемой биохимически в плазме крови после каждого курса лечения. Все больные с частичной ремиссией (55,6%) имели стабильные показатели гемопоэза, декомпенсация жизненно важных органов возрастала. По данным компьютерной томографии у больных были выявлены кальцинаты в метастатических лимфоузлах, а также в первичной опухоли желудка.

Введение в схему лечения рака желудка с плохим прогнозом конъюгата адриамицин-Деринат, конъюгированного аутоплазмой пациента, позволяет продлить время частичной ремиссии и стабилизацию состояния до 18 месяцев, что в 3 раза выше стандартного ПХТ подхода. Схема внутримышечного введения конъюгата доксорубин+Деринат хорошо зарекомендовала себя при лечении генерализованных процессов (III-IV стадии) лимфосаркомы, лимфогранулематоза, рака легкого, молочной железы, прямой кишки, гортани и пр. Примерная методика (продолжительность 16 дней) приводится в таблице. Во время лечения следует проводить дезинтоксикационные мероприятия: гемодез, физ. раствор и т.д.

Методика приготовления комплекса Деринат+ доксорубин+сыворотка

1. Взять из вены 20 мл крови (консервант не добавлять!), дать образоваться сыворотке крови (учесть, что образование сыворотки занимает определенное время, зависящее от температуры). Получают 8 мл сыворотки.

2. 5 мг доксорубина растворить в 2,5 мл прилагаемого растворителя (или в физ. растворе).

3. В каждый из 4 флаконов с 5 мл 1,5% раствора Деринат перенести раствор 5 мг доксорубина и добавить 2 мл сыворотки.

4. Таким образом получено 4 флакона, в каждом из которых 75 мг Дерината, 5 мг доксорубина, 2 мл сыворотки крови.

5. Содержимое первого флакона вводят внутримышечно через 30 мин после приготовления, остальные хранят в холодильнике (при 0°С). Срок хранения такой смеси - 72-96 часов. Перед использованием флакон нагреть до температуры тела.

Лечение по представленной схеме имеет высокий терапевтический эффект при низкой интоксикации организма, что позволяет проводить лечение людям преклонного возраста, при наличии метастазов в легких, печени, костях и головном мозге.

Методика лечения заболеваний:

рака легкого, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака гортани, лимфогранулематоза, лимфосаркомы

1	внутримышечно 5 мл 1,5% Деринат
2	
3	внутримышечно 5 мл 1,5% Деринат
4	
5	внутримышечно 5 мл 1,5% Деринат
6	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
7	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
8	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
9	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
10	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
11	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
12	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
13	внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% Деринат + 5 мг доксорубина + 2 мл сыворотки
14	
15	
16	внутримышечно 5 мл 1,5% Деринат

Пятилетние результаты лечения ракового лимфангита легких при генерализованном раке молочной железы методом иммунохимиотерапии

Д. м. н. Мельников Д.Ю., Изюров Л.Н.
Кафедра онкологии УрГМА, Екатеринбург

Вступление

Успех в лечении онкологических больных во многом зависит от лекарственного подхода. При генерализованном раке молочной железы (РМЖ) наиболее эффективны схемы лечения, содержащие доксорубин. Общий эффект /ПР и ЧР/ при использовании доксорубина в первой линии составляет, по данным различных авторов, 50-70%, во второй - 25-30%. Самой неблагоприятной формой генерализации по-прежнему считается раковый лимфангит легких. Развивающаяся гипоксия снижает эффективность препаратов и резко усиливает токсический синдром. По предположению Trouet et al. 1972, Ohkawa K. Et al. 1993, в этой ситуации целесообразно применение комплексных смесей, содержащих ДНК и доксорубин. Смесь обладает лизосомотропностью, и, следовательно, избирательностью по отношению к быстро развивающемуся опухолевому процессу в легких уже с нейтрализованными кардио- и гепатотоксическими свойствами.

Целью нашего исследования было изучение противоопухолевой эффективности конъюгированного комплекса Деринат /Na + соли ДНК/ и доксорубина у больных с генерализованным РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 44 больных в возрасте от 31 до 75 лет с гистологически подтвержденным диагнозом РМЖ. Генерализация проявлялась преимущественно раковым лимфангитом (висцеральный криз) с развитием дыхательной недостаточности I-II ст. Время от первичного комплексного лечения до развития генерализации составило от 1 года до 18 лет. В лечении использовалась схема СА: циклофосфан 600 мг/м² и доксорубин 20 мг в/в и доксорубин 40 мг в/м в виде иммуноконъюгата с Деринатом (патент России № 2155590). Все больные получили 2 курса лечения с описанными выше конъюгированными комплексами. Проводилась консолидирующая терапия в объеме 2-4 курсов. Особо отметим, что больные, вошедшие в исследование к моменту лечения конъюгированными комплексами, были резистентны к в/в доксорубину после 8-10 курсов. Пациенты исследуемой группы находились под наблюдением в течение 5 лет.

Табл. 1

Результаты эффективности лечения ракового лимфангита РМЖ конъюгированными комплексами

Эффект	Кол-во пациентов	Частота эффекта в %
ПР	16	36,4
ЧР	10	22,7
ОЭ /ПР+ЧР/	26	59,1
СТ	8	18,2
«-»	10	22,7

Эффект	Кол-во пациентов	Частота эффекта в %
Всего	44	100

Из таблицы видно, что при проведении лечения конъюгированными комплексами больных с раковым лимфангитом частота ОЭ составила 59,1%.

Табл. 2

5-летние результаты лечения ракового лимфангита РМЖ конъюгированными комплексами с ПР и ЧР

Группа	Результат
Число пациентов	44
Средний возраст	48,7±5,7 58,7±7,9
Время до лимфангита	5,1±0,8
Частота ПР	36,4%
Продолжительность ПР	23± 18 месяцев
Частота ЧР	22,7%
Продолжительность ЧР	17,5± 8 месяцев
Общий эффект	59,1%

Средний возраст больных в группе с ПР составил 48,7±5,7 лет, при ЧР-58,8±7,9лет. Продолжительность лечебного эффекта до развития генерализации была также достоверно различна при ПР - в среднем 23±18 мес. (от года до 5,5 лет), при ЧР - в среднем 17,5±8 мес. Время до развития ракового лимфангита в этих группах было в среднем одинаковым и составило 5 лет.

Табл. 3

5-летние результаты лечения ракового лимфангита РМЖ конъюгированными комплексами при СТ или «->» эффекте

Группа	Результат
Число пациентов	44
Средний возраст	42,2±5,8 лет
Время до лимфангита	2,6± 0,4 года
Частота СТ	18,2%
Продолжительность СТ	4,5 месяцев
Частота «->» эффекта	22,7%
Время наблюдения до летального исхода	3,8 месяцев

Из таблицы видно, что частота СТ и «->» эффекта зависит от среднего возраста больных (42,2±5,8 лет) и короткого интервала времени до развития ракового лимфангита. При проведении биохимического и иммунологического мониторинга за показателями опухолевых маркеров у больных, вошедших в исследование, достоверно определены критерии, отражающие эффективность лечения.

Обсуждения

Раковый лимфангит - это неотложное состояние при развитии генерализации РМЖ с поражением жизненно важного органа легких. Обычное введение препаратов в этих ситуациях абсолютно противопоказано. При кажущейся безысходности, помочь больным, как показывает проведенное исследование, можно. Общий эффект 59,1% на срок до 5,5 лет заслуживает внимания. Различия в продолжительности лечебного эффекта мы связываем с различными компенсаторными возможностями в возрасте 50 и 60 лет. В молодом возрасте, до 40 лет, при противопоказаниях к какому-либо виду лечения использование конъюгированных комплексов как паллиативный вид химиотерапии дает возможность стабилизации до 6 месяцев у 18% больных.

Выводы

Конъюгированные комплексы как иммунохимиотерапевтический метод - это средство неотложной помощи для больных с раковым лимфангитом при РМЖ, дающее возможность получить ОЭ у 59,1 % больных старше 42 лет. Эффект лечения тем выше, чем больше интервал времени от первичного лечения до развития генерализации в легких. Для больных до 42 лет иммунохимиотерапевтический подход дает только паллиативный эффект.

Клинический опыт применения иммуномодулятора Деринат при лечении онкологических больных

**Засл. врач РФ онколог Троицкая М.Е., врач-онколог Стахова Е.В.,
зав. 1-м х/о ДКБ засл. врач РФ Беляков Е.И., главврач ДКБ Дорогин В.В.
1-е отделение Дорожной клинической больницы, Ярославль**

Проблема лечения онкологических больных - одна из труднейших в современной медицине. Трагичный парадокс состоит в том, что все лечебные воздействия, применяемые в онкологии: хирургический, лучевой методы, химиотерапия - резко угнетают и без того ослабленный иммунитет у онкобольных. Невольно создается порочный круг, и медики вместо ожидаемой ремиссии нередко сталкиваются с прогрессированием заболевания.

В последние годы широко внедряются в клиническую практику методы воздействия на иммунитет. В качестве иммуномодуляторов применяют более 100 различных лекарственных средств - каротиноиды, интерфероны, антиоксиданты (витамины Е, С), декарис, левамизол, фитоадаптогены (жень-шень, аралия, элеутерококк), антиэстрогены и прочее.

На базе 1-го отделения Дорожной клинической больницы Ярославля было пролечено 170 больных, условно разделенных на 5 основных групп:

- онкобольные, прооперированные радикально, - 60 человек;
- онкобольные, получившие комбинированное и комплексное лечение, - 45 человек;
- онкобольные с 4-й стадией заболевания, получившие паллиативное и симптоматическое лечение, - 45 человек;

- онкобольные с тяжелой сопутствующей неонкологической патологией и с осложненным течением послеоперационного периода - 10 человек;

- неонкологические больные с соматической патологией, синдромом хронической усталости, ослабленные, часто и длительно болеющие простудными заболеваниями и люди преклонного возраста - 10 человек.

Больной П., 73 г. Ds: рак средней трети пищевода, метастазы в печень, паллиативная ДГТ, 4 ст., 4 кл. группа. У больного был выражен болевой синдром, наркотические анальгетики вводились 3 раза в сутки, в печени пальпировался огромный метастаз. Уже после 2 инъекций Дерината значительно уменьшилась интенсивность боли, наркотик требовался только раз в сутки, при УЗИ отмечалось значительное уменьшение размеров метастаза в печени.

Использовался опыт применения конъюгата Деринат+доксорубицин у двоих больных.

Больная К., 45 лет. Ds: центральный мелкоклеточный рак правого нижнедолевого бронха с метастазами в средостение, правую плевральную полость, перикард, метастатический плеврит справа, перикардит. В терминальной стадии, когда все средства были исчерпаны, на основании данных диагностики, было решено применить введение конъюгата Деринат+доксорубицин. Не имея достаточного опыта и опасаясь за стерильность, все флаконы, в которых готовился конъюгат, проходили обязательное бактериологическое исследование: посевы из всех флаконов были стерильными. Конъюгат вводили в/м, некроз мягких тканей не наблюдался, что подтверждают данные литературы о защитном действии Дерината на ткани. В течение 9 месяцев больная периодически получала курсы паллиативной ПХТ на фоне Дерината, причем, после лечения чувствовала себя настолько хорошо, что даже была выписана на работу.

Очевидно, мощный эффект препарата связан с его способностью накапливаться в клетках, находящихся в экстремальных метаболических условиях, поэтому применяли Деринат у онкобольных непосредственно во время лечебной агрессии, перед операцией и в послеоперационный период, при проведении лучевой и химиотерапии. В перерывах между лечением профилактически назначали интраназальное введение Дерината или других иммуномодуляторов.

Больной Д., 42 года. Ds: рак щитовидной железы; сопутствующий диагноз - миокардиодистрофия, сердечно-сосудистая недостаточность. Был переведен в х/о из отделения кардиологии с явлениями сердечной декомпенсации: периферическими отеками, асцитом, гепатомегалией, одышкой. Больному в течение 10 дней проведена кардиальная терапия на фоне введения Дерината. Значительное улучшение состояния наблюдалось уже после первых инъекций препарата (5 в/м инъекций 1,5% раствора) и кардиальной терапии - одышки, отеков, асцита не выявлено, печень сократилась. Больному выполнена экстирпация щитовидной железы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Больная П., 69 лет. Ds: рак селезеночного изгиба толстой кишки, метастазы в печень. Выполнена паллиативная резекция селезеночного изгиба толстой кишки с межкишечным анастомозом. В послеоперационный период развилась несостоятельность швов анастомоза с формированием межкишечного и поддиафрагмального абсцессов, свища подвздошной кишки, левостороннего выпяточного плеврита. Послеоперационный период протекал крайне тяжело, потребовалось выполнение повторных операций: трансверзостомия, вскрытие и

дренирование межкишечного и поддиафрагмального абсцессов, пункции левой плевральной полости. В течение всего послеоперационного периода больному провели 3 курса в/м инъекций Дерината №5 - через день, с перерывами между курсами - 10 дней. Абсцессы санировались, тонкокишечный свищ закрылся, больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Больная В., 62 года. Ds: перфорация опухоли ректосигмоидного отдела толстой кишки, тотальный перитонит. По экстренным показаниям больной выполнена обструктивная резекция сигмовидной кишки с опухолью, санация и дренирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился абсцессом Дугласова пространства, который был вскрыт через задний свод влагалища, и восходящим тромбофлебитом большой подкожной вены левой голени (выполнена операция Троянова). В течение всего послеоперационного периода наряду с антибактериальной, дезинтоксикационной терапией вводился Деринат № 5 - 2 курса. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Неонкологические больные с соматической патологией, синдромом хронической усталости; часто и длительно болеющие, люди преклонного возраста - 10 человек.

Больная С., 71 год. Ds: ХИБС, гипертоническая болезнь 2 ст., артрозоартрит левого коленного сустава с упорным болевым синдромом. Прошла полный курс противовоспалительного лечения с весьма скромным эффектом: сохранялся отек параартикулярных тканей левого коленного сустава, болезненность при пальпации, сильные «стартовые» боли. К лечению добавлен Деринат. После 5 инъекций болевой синдром купирован, отек сустава уменьшился, значительно улучшилось общее состояние.

Больная А., 59 лет - часто страдающая простудными заболеваниями, астенизированная женщина. После 5 инъекций Дерината в течение года простудных заболеваний и ОРВИ не было.

Выводы

Применение препарата Деринат в процессе предоперационной подготовки и после операции способствует более легкому течению послеоперационного периода и скорейшему выздоровлению больных.

При проведении лучевой и химиотерапии применение Дерината значительно снижает токсические проявления этих противоопухолевых воздействий: реже бывают тошнота и стоматит, менее выражена слабость, значительно меньше страдает система кроветворения. Практически не было случаев агранулоцитоза при химиотерапии с одновременным введением Дерината. Особенно заметно влияние препарата на уровень лимфоцитов: при любых дозах цитостатиков, вводимых на фоне Дерината, уровень лимфоцитов не опускался ниже 10-го, что свидетельствует о его стимулирующем влиянии на клеточный иммунитет, резко подавленный у онкологических больных.

Способность Дерината накапливаться в клетках, находящихся в экстремальных метаболических условиях, диктует его применение именно в момент лечебной агрессии: перед операцией и после нее, при проведении лучевой и химиотерапии. В перерывах между курсами лучевой или химиотерапии рекомендуем интраназальное введение Дерината или применение других иммуномодуляторов.

Оказывая иммуномодулирующее действие, Деринат обладает противоопухолевым эффектом и может значительно ослаблять болевой синдром у

больных 4-й группы: рак пищевода, метастазы в печень. Применение Дерината одновременно с ПХТ у некоторых больных с запущенным опухолевым процессом способствует уменьшению размеров опухоли, лизису метастазов в печень и значительному продлению сроков жизни.

У пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией, ослабленных, преклонного возраста, часто и длительно болеющих Деринат способствует более быстрому выходу в состояние ремиссии, значительно повышает эффект сердечных, противовоспалительных, противовирусных препаратов, антибиотиков.

Применив Деринат у более 200 больных, мы ни разу не наблюдали побочных отрицательных эффектов.

На сегодняшний день Деринат является наиболее универсальным, эффективным, надежным и безопасным иммуномодулятором.

**ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

№ 2136287

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАПУЩЕННЫХ ФОРМ
ОПУХОЛИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

Патентообладатель(ли):

*Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе*

по заявке № 96103348, дата поступления: 26.02.96

Приоритет от 26.02.96

Автор(ы) изобретения:

*Каплина Элли Николаевна, Гринев Михаил Васильевич, Цибин Юрий
Николаевич, Тарелкина Муза Николаевна, Фролов Геннадий
Михайлович, Разумова Нина Константиновна, Масиянская
Татьяна Ивановна, Пивоварова Людмила Павловна.*

Зарегистрирован в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации

г. Москва, 10 сентября 1999 г.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и касается лечения больных с запущенными формами опухолей брюшной полости. Предложено оперативным путем минимизировать объем опухолевой массы, внутримышечно вводить смесь нативной ДНК и антрациклинового антибиотика, содержащую 5 мг АА, растворенного в 4 мл растворителя, 75 мг ДНК и 2 мл 0,5% раствора новокаина, всего на курс 50 мг АА и использовать активацию противоопухолевых клеток организма хозяина (СД16) путем экстракорпорального подключения донорской свиной селезенки. Способ позволяет усилить эффект лечения больных с запущенными формами опухолей органов брюшной полости.

Известны способы лечения этих заболеваний с помощью:

Паллиативных хирургических вмешательств в виде наложения обходных анастомозов, противоестественного заднего прохода, желудочно-кишечных свищей и т.д. (Стручков В.И., Стручков Ю.В. Общая хирургия. – М.: Медицина, 1998, с. 408).

Транспортируемого межкалонтного антибиотика, вводимого внутримышечно в виде комплекса, включающего натриевую соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и одного из антрациклинов (Paul C., Tidefelt U., Gagrbon G. et al. Leukemia and Lymphoma, 1991. – Vol. 3. – P. 355 – 364).

Внутривенного введения клеток донорской человеческой селезенки, обладающих противоопухолевым эффектом у онкологических больных с запущенными формами рака, основанном на иммуностимулирующем действии (Woodruff M.F., Lancet, N 7204, 1961, P. 689-690; Woodruff M.F., Lancet, N 7305, 1963, P. 426-429)

Указанные способы взяты в качестве прототипа как наиболее близкие технические решения к предлагаемому.

Однако эти методы лечения имеют недостатки.

Паллиативные операции как комплексного лечения по своему содержанию ориентированы на быстрый неблагоприятный метод и не предусматривают задачи минимизации объема опухолевой массы.

Использование относительно большой дозы антрациклинового антибиотика (АА) (адриамицин 30-40 мг/м²), сопровождающийся токсическим эффектом, и кумулятивный эффект многократного введения комплекса ДНК+АА, сопровождающийся теми же последствиями, приводит к необходимости перерыва лечения ввиду его непереносимости.

Необходимость забора селезенки у человека-донора является практически невыполнимой задачей при условии курсового лечения. Кроме того, при этом методе с кровью пациента контактирует относительно небольшое количество клеток донорской селезенки.

Целью изобретения является усовершенствование способов лечения опухолевых заболеваний.

Поставленная цель достигается тем, что:

Возможно более радикально удаляется опухоль и отдаленные метастазы из печени и других органов. Этим достигается минимизация объема опухолевой массы. Допускаются повторные оперативные вмешательства такого же типа.

Суммарная доза антрациклинового антибиотика уменьшается в 6 раз. При этом снижается токсичность и кардиотоксическое воздействие комплекса при сохранении терапевтического эффекта, который проявляется в виде уменьшения или

фрагментации оставшейся части опухоли, уменьшения индекса Карновского, увеличения продолжительности жизни и выживаемости по сравнению с контрольной группой.

Вместо человеческой селезенки используется свежевзятая свиная селезенка, обладающая выраженным иммуностимулирующим эффектом в виде активации всех звеньев иммунитета и, в частности, [CD16] – натуральных киллеров, являющихся специфическими противоопухолевыми клетками.

Способ осуществляется следующим образом:

Оперативное вмешательство изначально не радикально, поскольку у всех пациентов имеются отдаленные метастазы. Принципиальным условием является максимально возможное обязательное удаление первичной опухоли в виде резекции или экстирпации. Одновременно или вторым этапом производят удаление отдаленных метастатических узлов. Через 7 дней после операции проводится химиотерапия.

1-й день – инъекция 75 мг ДНК внутримышечно после нагревания до 37°С. Вводится медленно.

2-й день – инъекция 75 мг ДНК внутримышечно. Внутривенно вводится 15 мг АА.

Следующие 5 дней делается по одной инъекции конъюгата ДНК с АА внутримышечно. Конъюгат готовят следующим образом: 5 мг АА растворяют в 4 мл растворителя. Получившийся раствор набирают в шприц объемом 10 мл, затем в этот же шприц набирают 75 мг ДНК (5 мл), 2 мл 0,5% раствора новокаина и все тщательно перемешивают до исчезновения осадка. Полученный конъюгат вводят внутримышечно. Вводить медленно (3-5 мин).

Далее (через 3-5 дней) осуществляют ЭКПДС. Забор свиной селезенки производится сразу после забоя животного на мясокомбинате с соблюдением правил асептики и антисептики. Селезеночные артерия и вена катетеризуются, и орган промывается физиологическим раствором в количестве 400 мл с добавлением 1 млн. ед. пенициллина и 5 тыс. ед. герапина. В транспортировочном контейнере селезенка доставляется в стационар. После катетеризации двух крупных вен больного с помощью роликового насоса создается замкнутый экстракорпоральный круг кровообращения, в который включена свиная селезенка. Кровь пациента поступает в артерию селезенки, выходит из ее вены и возвращается в сосудистое русло больного. Длительность процедуры 1 ч, со средней объемной скоростью перфузии 50 мл/мин.

Пример. Больной П. 38 лет поступил 06.11.93 г. по поводу запущенного рака прямой кишки с метастазами в печень и в брюшную стенку. Неоперабельная опухоль установлена 3 месяца тому назад при диагностической лапаротомии, произведенной в другом учреждении. На операции обнаружены множественные метастазы в обеих долях печени, в передней брюшной стенке и стенозирующая опухоль прямой кишки. Удалена опухоль и 2 метастаза из печени. Больной в период с 11.93 по 03.94 г. получил 4 курса ДНК+АА и 5 сеансов ЭКПДС. Через 333 дня оперирован по поводу вентральной грыжи. При осмотре брюшной полости обнаружены рубцы на месте бывших метастазов в печени и в левой доле 1 узел D=4 м, подозрительный на метастаз опухоли. Рецидива первичной опухоли не обнаружено. В настоящее время через 20 месяцев после установления неоперабельной опухоли состояние хорошее, ИК=100.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения запущенных форм злокачественных опухолей отделов брюшной полости, включающих введение смеси нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты и антрациклинового антибиотика, отличающийся тем, что оперативным путем минимизируют объем опухолевой массы, снижают токсичность антрациклиновых антибиотиков и обеспечивают возможность курсового лечения за счет уменьшения его курсовой дозы с 300 до 500 мг с доказанным терапевтическим эффектом, и используют активацию противоопухолевых клеток организма хозяина (CD16) путем экстракорпорального подключения донорской свиной селезенки.

РАБОТА НИИ СКОРОЙ ПОМОЩИ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

В 4-х случаях лечения запущенных форм рака использован принцип Trouet A. (1979), основанный на представлении о курьерной функции ДНК. При этом в качестве препарата ДНК использована ее нативная форма - Деринат Na, полученная Ю. Вайнбергом из молок осетровых рыб. В качестве транспортируемого цитостатика применен доксорубин (ДР). Онкологическим больным в течение 7 дней вводили внутримышечно смесь, состоящую из 5 мл 1,5% раствора дерината Na и 5 мг ДР. Оценка эффекта производилась на основе использования двух критериев: индекса Карновского (ИК) и изменения размера опухоли.

Больная М. 57 лет, госпитализирована в связи с забрюшинной опухолью размером 18,0*13,8*13,8 см, верифицированной с помощью компьютерной томографии (КТ). После проведения курса лечения деринатом Na+ ДР через 65 дней размер опухоли уменьшился до 13,2*7,9*2,6 см, а ИК возрос с 30% до 60%.

Больная У. 55 лет - забрюшинная лейомиосаркома с метастазами в печень. В процессе пробной лапаротомии обнаружен метастаз в правой доле печени диаметром 15 см и многоузловая опухоль размером 15*18 см, идентифицированная с помощью КТ. Получила 2 курса дерината Na+ДР. При повторной операции через 94 дня обнаружено уменьшение диаметра метастаза в печени до 5 см и фрагментирование опухоли на 8 узлов, которые удалены. ИК возрос с 40% до 80%.

Больная П. 38 лет поступила по поводу рака грудной железы с метастазами в Th 11-12. В июле 1994 г. - мастэктомия с последующим проведением 1 курса дерината Na+ДР. Контроль с помощью КТ через 67 дней показал уменьшение размера метастаза Nn 12 с 2, 8* 1, 8 см до 2,8*1,4 см ИК возрос с 60% до 70%.

Больной П. 38 лет поступил 6.11.93 г. по поводу рака прямой кишки с метастазами в печень и в брюшную стенку, диагностированного 3 месяца назад при пробной лапаротомии, произведенной в другом учреждении. На операции обнаружена стенозирующая опухоль прямой кишки с множественными метастазами в обеих долях печени и передней брюшной стенке. Удалена опухоль и 2 метастаза из правой доли печени. Больной в период с 11.93 г. по 03.94 г. получил 4 курса дерината Na+ДР. Через 333 дня был оперирован по поводу ventральной грыжи. При осмотре брюшной полости в печени обнаружены множественные рубцы на месте бывших метастазов и 1 узел D=4 см в левой доле, подозрительный на метастаз опухоли. Рецидива первичной опухоли не обнаружено. В настоящее время через 20 месяцев после установления неоперабельности опухоли состояние хорошее. ИК=100%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что использование комплекса дерината Na+ДР при запущенных формах опухоли приводит к значительному уменьшению ее размеров, улучшению состояния пациентов и обеспечивает возможность хирургического удаления самой опухоли и ее метастазов.

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

День	Лечебные мероприятия
1	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®
2	Внутривенно 20 мг митомицина + внутривенно 500 мг фторурацила
3	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®
4	внутривенно 500 мг фторурацила+ внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»® + 10 мг доксорубицина + 2 мл сыворотки
5	внутримышечно 500 мг фторурацила+ внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»® + 10 мг доксорубицина+2 мл сыворотки
6	внутривенно 500 мг фторурацила + внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»® + 10 мг доксорубицина + 2 мл сыворотки
7	внутримышечно 500 мг фторурацила + внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»® +10 мг доксорубицина + 2 мл сыворотки
8	
9	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®
10	

Во время лечения проводить дезинтоксикационные мероприятия: гемодез, физ. раствор и т.д.

Методика приготовления комплекса «Деринат»® + доксорубин + сыворотка:

Взять из вены 20 мл крови (консервант не добавлять!), дать образоваться сыворотке крови. (учесть, что образование сыворотки занимает определенное время, зависящее от температуры). Получают 8 мл сыворотки.

10 мг доксорубицина растворить в 2,5 мл прилагаемого растворителя (или в физ. растворе).

В каждый из 4 флаконов с 1,5% «Деринат»® перенести раствор 10 мг доксорубицина и добавить 2 мл сыворотки.

Таким образом получено 4 флакона, в каждом из которых 75 мг «Дерината»®, 10 мг доксорубицина, 2 мл сыворотки крови.

Первый флакон используют для введения внутримышечно через 30 мин. После приготовления, остальные поставить в холодильник (при +4°С) и вводить внутримышечно ежедневно. Срок хранения такой смеси составляет 72-96 часов.

Перед введением больному, флакон нагреть до температуры тела.

*Руководитель отделения Лучевой терапии МНИИДЦХ
Доктор мед. Наук Профессор*

Г.А. Паньшин

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

День	Лечебные мероприятия
1	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®
2	
3	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®
4	
5	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®
6	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
7	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
8	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
9	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
10	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
11	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
12	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
13	Внутримышечно комплекс 5 мл 1,5% «Деринат»®+5 мг доксорубицина +2 мл сыворотки
14	
15	
16	Внутримышечно 5 мл 1,5% «Деринат»®

Во время лечения проводить дезинтоксикационные мероприятия: гемодез, физ. раствор и т.д.

Методика приготовления комплекса «Деринат»®

Взять из вены 20 мл крови (консервант не добавлять!), дать образоваться сыворотке крови. (учесть, что образование сыворотки занимает определенное время, зависящее от температуры). Получают 8 мл сыворотки.

5 мг доксорубицина растворить в 2,5 мл прилагаемого растворителя (или в физ. растворе).

В каждый из 4 флаконов с 1,5% «Деринат»® перенести раствор 5 мг доксорубицина и добавить 2 мл сыворотки.

Таким образом получено 4 флакона, в каждом из которых 75 мг «Дерината»®, 5 мг доксорубицина, 2 мл сыворотки крови.

Первый флакон используют для введения внутримышечно через 30 мин. После приготовления, остальные поставить в холодильник (при +4°С) и вводить внутримышечно ежедневно. Срок хранения такой смеси составляет 72-96 часов.

*Руководитель отделения Лучевой терапии МНИИДиХ
Доктор мед. Наук Профессор*

Г.А. Паньшин

**КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ
В НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА МЗ И МП РФ,
(Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ) ПРОФ. М.Л. ГЕРШАНОВИЧ,
К.М.Н. И.А. БЕРЕСНЕВА, К.М.Н. О.И. ЛАВРЕНТЬЕВА**

ДЕРИНАТ – натуральный препарат натриевой соли деполяризованной ДНК из милок осетровых рыб в форме 0,5% раствора был применен в виде однократной внутримышечной инъекции в объеме 15,0 мл (75 мг) 20 больным (4 мужчинам и 16 женщинам в возрасте от 17 до 73 лет) с глубокой лейкопенией, возникшей в результате многократных, как правило курсов полихимиотерапии или комбинированного химиолучевого лечения злокачественных новообразований (злокачественные лимфомы – 18 чел., рак молочной железы – 2 чел.).

Число лейкоцитов в периферической крови в упомянутой группе больных перед ведением Дерината колебалось в пределах от 0,05 до $1,8 \times 10^5/\text{л}$, т.е. достигало экстремальных величин падения до IV степени по критериям ВОЗ и в среднем составляло $1,02 \times 10^9/\text{л}$ (18,7% от исходного фона до начала химиотерапии или химиолучевого лечения). Длительность лейкопении до применения Дерината находилась в пределах 1-21 день (в среднем 5,6 дней).

В результате введения Дерината с регистрацией гематологической картины через день в период 1-13 дней (в среднем – через 8,6 дней) отмечено возрастание числа лейкоцитов во всех наблюдениях различной степени – от 1,4 до 188 (!) раз и в среднем – с $1,02 \times 10^9/\text{л}$ до $5,29 \times 10^9/\text{л}$, т.е. до 96,8% исходного нормального фона. При сопутствующем лейкопении умеренном падении тромбоцитов в периферической крови (в среднем – $161,7 \times 10^9/\text{л}$ или 70,2% от исходного фона) последние в среднем через 7,2 дня возросли до 96,0% от исходных пред началом химиотерапии или химиолучевого лечения ($221,1 \times 10^9/\text{л}$). Анализ показал, что обнаруженный стимулирующий лейкопоз эффект Дерината обусловлен, в первую очередь, влиянием на гранулоцитарный росток (рост в среднем на 724%) и в меньшей степени – на лимфопоэз (рост на 189%). Побочные действия в виде повышения температуры тела на 37,6 – 38,5°C (10% больных) и переходящая болезненность на месте инъекций (20% больных) не влияют на оценку Дерината, как простого, весьма экономичного и безопасного средства стимуляции лейкопоза в условиях его глубокого подавления цитостатической терапией или химиолучевым лечением у онкологических больных, перспективного для дальнейшего изучения в качестве лейкопротектора при продолжающемся введении цитостатиков.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОНЪЮГАТОВ ДЕРИНАТА В ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Мельников Д.Ю.,

к.м.н., Уральский государственный медицинский институт

В начале 70-х годов в зарубежной литературе появились публикации по использованию конъюгатов дезоксирибонуклеиновой кислоты с антибиотиками-цитостатиками при лечении различных видов онкологических заболеваний. Однако в те годы нестабильность созданных конъюгатов не дала возможности широкого распространения этого направления в клинической практике лечения онкологических больных.

Российский препарат Деринат, представляющий собой натриевую соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, является иммуномодулятором на клеточном и гуморальном уровне и обладает противоопухолевым эффектом. Деринат снижает скорость роста опухоли.

Отечественные ученые, создавшие препарат Деринат, также получили конъюгаты Деринат + антибиотик антрациклинового ряда (адриамицин, доксорубицин и т.д.). Изучение физико-химических свойств этих конъюгатов показало их высокую прочность и стабильность.

Конъюгаты проявили повышенное терапевтическое действие при значительно сниженной кардио- и миелотоксичности по сравнению со свободным цитостатиком. Так снижение скорости роста опухоли при действии конъюгата Деринат+ адриамицин составляет: саркома 45 - 71%, саркома М-1 - 73,3%, карциносаркома Уокера-256 - 85,3%, альвеолярный рак печени-1 - 61,6%. Тогда как свободный адриамицин снижает скорость роста опухоли на: 55,8%, 70,5%, 78,6%, 46,2% соответственно.

Одновременно были разработаны методики лечения рака различных локализаций внутримышечным введением конъюгата (3). Эти методики лечения успешно стали применять во многих клиниках страны.

В 1995 году Фармацевтический журнал Украины опубликовал результаты лечения больных III-IV стадии рака различных локализаций с использованием конъюгата Деринат+ адриамицин. Отмечено, что практически у всех больных наблюдалась положительная динамика: либо полный, либо частичный эффект. Было отмечено, что конъюгат преодолевает гематоэнцефалический барьер (в отличие от свободного адриамицина) и имеет значительно меньшую токсичность для организма человека.

Известно, что скорость генерализации и тяжесть состояния больных IV стадии зависят от нарастающей активности лизосомальных ферментов, что также усугубляет декомпенсацию жизненно важных органов, депрессию кроветворения и снижает функциональную активность иммунитета.

Применение Дерината в любой схеме химио- или лучевой терапии восстанавливает иммунный статус больного и стабилизирует гемопозз, так как восстанавливается, в первую очередь, количество лейкоцитов, что дает возможность не прерывать курс обычной химиотерапии.

Разработанные схемы лечения онкобольных конъюгатом повышают чувствительность к терапевтическому лечению, что также приводит к повышенному положительному терапевтическому действию. Так, при лечении конъюгатом рака желудка больных III-IV стадии с прогнозом жизни 3 месяца применяется следующая схема:

1-й день. 20 мг в/в митомицина, 30 мг адриамицина, 600 мг в/в циклофосфана, 75 мг конъюгата адриамицин-Деринат, конъюгированного аутоплазмой пациента, вводимого внутримышечно ежедневно с 3 по 6 день.

Повторные курсы лечения проводили через 21 день. Предпочтение для продолжения лечения отдавалось больным со стабилизацией, частичной ремиссией и повышенной активностью креатининкиназы, определяемой биохимически в плазме крови после каждого курса лечения. Все больные с частичной ремиссией (55,6%) имели стабильные показатели гемопоза, декомпенсация жизненно важных органов возрастала. По данным компьютерной томографии у больных были выявлены кальцинаты в метастатических лимфоузлах, а также в первичной опухоли желудка.

Введение в схему лечения рака желудка с плохим прогнозом конъюгата адриамицин-Деринат, конъюгированного аутоплазмой пациента, позволяет продлить время частичной ремиссии и стабилизацию состояния до 18 месяцев, что в 3 раза выше стандартного ПХТ подхода. Схема внутримышечного введения конъюгата доксорубин+ Деринат хорошо зарекомендовала себя при лечении генерализованных процессов (III-IV стадии) лимфосаркомы, лимфогранулематоза, рака легкого, молочной железы, прямой кишки, гортани и пр. Примерная методика (продолжительность 16 дней) приводится в таблице. Во время лечения следует проводить дезинтоксикационные мероприятия: гемодез, физ. раствор и т.д.

Методика приготовления комплекса Деринат+ доксорубин+ сыворотка

1. Взять из вены 20 мл крови (консервант не добавлять!), дать образоваться сыворотке крови (учесть, что образование сыворотки занимает определенное время, зависящее от температуры). Получают 8 мл сыворотки.

2. 5 мг доксорубина растворить в 2,5 мл прилагаемого растворителя (или в физ. растворе).

3. В каждый из 4 флаконов с 5 мл 1,5% раствора Деринат перенести раствор 5 мг доксорубина и добавить 2 мл сыворотки.

4. Таким образом получено 4 флакона, в каждом из которых 75 мг Дерината, 5 мг доксорубина, 2 мл сыворотки крови.

5. Содержимое первого флакона вводят внутримышечно через 30 мин после приготовления, остальные хранят в холодильнике (при 0°C). Срок хранения такой смеси - 72-96 часов. Перед использованием флакон нагреть до температуры тела.

Лечение по представленной схеме имеет высокий терапевтический эффект при низкой интоксикации организма, что позволяет проводить лечение людям преклонного возраста, при наличии метастазов в легких, печени, костях и головном мозге.

Методика лечения заболеваний: рака легкого, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака гортани, лимфогранулематоза, лимфосаркомы

1	внутримышечно 5 мл 1, 5% Деринат
2	
3	внутримышечно 5 мл 1, 5% Деринат
4	
5	внутримышечно 5 мл 1, 5% Деринат
6	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
7	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
8	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
9	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
10	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
11	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
12	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
13	внутримышечно комплекс 5 мл 1, 5% Деринат + 5 мг доксорубицина+ 2 мл сыворотки
14	
15	
16	внутримышечно 5 мл 1, 5% Деринат

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ
на основе дезоксирибонуклеиновой кислоты как стимулятора
кроветворения и средства лечения язвенно-некротических
поражений в практике детской онкологии
(НИИ детской онкологии ОНЦ РАМН, г. Москва)**

профессор В.И. Курмашов, к.м.н. В.В. Ильяшенко, к.м.н. Н.М. Суслева

в лечении гемобластозов у детей в настоящее время используется интенсивная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией. При этом у 70-90% больных развивается угнетение костно-мозгового кроветворения, а также поражение слизистой желудочно-кишечного тракта. Развитие осложнений ухудшает состояние ребенка, затрудняет проведение программной терапии и нередко снижает общую эффективность лечения. Для преодоления этих осложнений с 1982 г. в отделении детской гематологии НИИ ДО ОНЦ РАМН испытывался оригинальный отечественный препарат – ДЕРИНАТ, полученный в институте биофизики МЗ СССР, имевший рабочее название раствор ДНК-На.

С целью стимуляции кроветворения применялся 0,5% стерильные раствор ДНК у 135 детей, больных гемобластозами. Большинство детей (90) были с лимфогранулематозом, 21 – с лимфобластной лимфосаркомой и 24 – с отрым лимфобластным лейкозом. Повторные введения препарата с целью стимуляции кроветворения проводились у 55 больных с максимальным количеством введений до 10 раз. Аллергических реакций на введение препарата не отмечалось. У большинства больных на 1-3 сутки после введения раствора ДНК увеличивалось число лейкоцитов более чем в 2-2,5 раза, в основном за счет нейтрофилов, и эффект сохранялся до 10-14 дней на фоне непрекращающейся терапии. При исходном невыраженном снижении лейкоцитов применение раствора ДНК предупреждало развитие гипоплазии костного мозга даже при интенсивных программах химиотерапии.

«УТВЕРЖДАЮ»
Зам. директора по лечебной работе
Московского НИИ диагностики и хирургии МЗ РФ
К.м.н. И.Е. Сергеев
10 февраля 1998 г.

ОТЧЁТ

**О клинических испытаниях препарата «Деринат»
в комплексном лечении онкологических больных.**

Препарат «Деринат» разрешен Министерством Здравоохранения и Медицинской промышленности к медицинскому применению в виде 1,5% раствора для внутримышечных инъекций (Приказ № 316 от 13.08.96 г.)

В Московском НИИ диагностики и хирургии МЗ РФ проведено изучение эффективности препарата «ДЕРИНАТ» у 46 больных местно-распространенными и генерализованным и формами злокачественных новообразований: рак легкого - 15 больных, рак молочной железы - 7 больных, рак желудка и ободочной кишки - 18 больных, злокачественные лимфы — 4 больных и гинекологический рак - 2 больных. Возраст больных составил от 25 до 83 лет. Мужчин было - 30, женщин - 16 человек.

«ДЕРИНАТ» у всех больных применялся в комплексе с химиотерапевтическими препаратами и сывороткой крови по прилагаемым методикам лечения.

Обязательным условием включения больных в исследование являлись:

- наличие морфологического подтверждения основного заболевания;
- убедительные клинико-диагностические признаки генерализации опухолевого процесса.

Не включались в исследование больные с:

- отсутствием морфологической верификации диагноза;
- кровотечением из распадающегося опухолевого очага;
- выраженными нарушениями сердца, печени, почек;
- активными формами других сопутствующих заболеваний.

Непосредственная эффективность лечения больных оценивалась по изменению как размеров опухолевых образований, определяемых с помощью клинических рентгено-эндоскопических и ультразвуковых методов исследования, так и степени выраженности симптомов интоксикации и осуществлялись по следующим критериям:

1. Размеры опухоли (полная регрессия; уменьшение по наибольшему диаметру более 75%; уменьшение на 50-75%; уменьшение менее, чем на 50%; размеры опухоли не изменились; дальнейший рост опухоли).

2. Симптомы интоксикации: не было, купированы, без эффекта. Общая оценка полученного клинического эффекта выражалась в следующем: полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация процесса, без эффекта или прогрессирования заболевания.

Кроме того, проводилось изучение побочных реакций на введение препарата «ДЕРИНАТ», таких как: лихорадка, аллергия, местная реакция и прочие.

Результаты исследования

Как правило, комплекс «ДЕРИНАТ» с химиотерапией и сывороткой крови применялся у всех больных в виде 2-х - 3-х курсов (см. «Методика лечения») с четырехнедельным перерывом между ними.

Комплекс удовлетворительно переносился большинством больных. Лишь у 10 из них (21,7%) отмечались местные реакции на введение препарата в виде образования воспалительных инфильтратов в мягких тканях ягодичных областей разной степени выраженности и у 9 (19,5%) - повышение температуры тела до фебрильных цифр.

В то же время, купирование симптомов интоксикации в виде значительного снижения температуры тела, уменьшения потливости и болевого синдрома, улучшения аппетита и общего состояния - выявлены у 17 из 30 больных (56,6%).

Частичная ремиссия была достигнута у 4 больных (30%), стабилизация процесса - у 19 (41%) и не получено эффекта или отмечено дальнейшее прогрессирование основного заболевания - у 13 (28%) пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробирование методики лечения ряда злокачественных новообразований с препаратом «ДЕРИНАТ», проведенные в строгом соответствии с приведенными инструкциями, показали отсутствие у большинства больных общих и местных побочных реакций.

В то же время полученные результаты свидетельствуют о том, что комплекс «ДЕРИНАТ» + химиотерапия + сыворотка крови у большинства больных обладает заметным противоопухолевым эффектом.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат «ДЕРИНАТ» в комплексе с химиотерапевтическими препаратами и сывороткой крови для дальнейшего клинического применения и выработки новых схем комплексного лечения не только запущенных, но и менее распространенных форм злокачественных новообразований.

*Руководитель отделения лучевой терапии МНИИДух
Д.м.н., профессор*

Г.А. Паньшин

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОНЬЮГАТОВ В ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА*

Д.Ю. Мельников, И.С. Булавин, О.Ю. Ничкова
УрГМА, Региональный маммологический центр, Екатеринбург.

Успех лечения рака желудка (РЖ) зависит от ранней диагностики и своевременного оперативного вмешательства. Но в практической медицине около 75% больных обращаются за помощью в III-IV стадии, когда единственным методом лечения остается химиотерапия. При низкодифференцированной агрессивной форме

* работа прислана на конкурс молодых ученых.

течения РЖ с поражением лимфатических узлов, брюшины или висцеральных органов, лечебный эффект, как правило, не достигается или не превышает 3-5 месяцев. Комбинированные схемы полихимиотерапии (ПХТ) – FAM, FAP, FEP не улучшили результаты лечения, составляя общую эффективность лечения 30-36% при длительности ремиссии около 5 месяцев (Э.К. Возный с соавт., 1996).

Известно, что скорость генерализации и тяжесть состояния больных IV стадии зависит от нарастающей активности лизосомальных ферментов, что также усугубляет декомпенсацию жизненно важных органов, деперсию кровотока и снижает функциональную активность иммунитета.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ – установить эффективность иммуноконъюгата адриамицин-деринат (ДНК), обладающего лизосомотропностью, в комбинации с митомицином, доксорубицином, циклофосфаном у больных с генерализованным РЖ после пробной лапаротомии.

МАТЕРИАЛЫ. В проспективное исследование вошло 12 больных в возрасте от 43 до 63 лет с морфологическим подтвержденным диагнозом РЖ (Т3-4, X2, M+) с отсевами по брюшине или внутренним органам и с прогнозом жизни 3 месяца. Схема проводимого лечения состояла из митомицина 20 мг в/в в 1-й день, адриамицина 30 мг/м² в/в в 1-й день, циклофосфана в дозе 600 мг/м² в/и в 1-й день, комплекс адриамицин-деринат в дозе 300 мг – 30 мг/м², конъюгированного аутоплазмой пациента (Nper 96111560 от 20.06.96) и вводимого внутримышечно ежедневно с 3 по 6 день. Повторные курсы лечения проводились через 21 день. Предпочтение для продолжения лечения отдавалось больным со стабилизацией, частичной ремиссией и повышенной активностью креатининкиназы, определяемой биохимически в плазме крови после 1 курса лечения.

В процессе наблюдения проводился биохимический, эндоскопический, а также УЗИ-контроль печени, компьютерная томография забрюшинных л/у в интервалах 3-6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 12 больным за период с сентября по май 1998 г. проведено 24 курса лечения (по 2 на каждого больного). 3 больных вышло из исследования в связи с неэффективностью лечения. Из 9 больных у 4 (44,4%) стабилизация была нестойкой и составила 10,3+2,1 мес. У 5 (55,6%) – частичная ремиссия (ЧР) и стабилизация – стойкая, и составила от 15 до 22 мес. (в сред. 18+2,7 мес. на каждого). Все больные с ЧР (55,6%) имели стабильные показатели гемо- и лейкопоза, декомпенсация жизненно важных органов не нарастала. 3 больных на 5 месяце лечения вернулись к полноценному труду. При компьютерной томографии у них были выявлены кальцинаты в метастатических лимфоузлах, а также в первичной опухоли желудка.

ВЫВОДЫ: Таким образом, введение в схему лечения РЖ с плохим прогнозом комплекса адриамицин-деринат, конъюгированного аутоплазмой пациента позволяет продлить время ЧР и стабилизировать время процесса до 18 мес. У 55,6% больных чувствительных к лечению, что в 3 раза выше стандартного ПХТ подхода. Считаем данный метод перспективным для использования в клинике после получения результатов рандомизированного лечения.

Иммуно- и химиотерапия в комплексном лечении онкологических больных

Л.С. Мкртчян, Л.И. Крикунова

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск, Россия

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность иммуномодулирующего и противоопухолевого действия препарата ДЕРИНАТ (1,5% раствор натриевой соли нативной ДНК) в комбинации с химиотерапией у онкологических больных с неблагоприятными факторами прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 26 женщин с морфологически верифицированным диагнозом рака: тела матки – 8(30,8%), шейки матки – 10(38,5%), яичников – 6(23,0%) и влагалища – 2(7,7%). Большинство пациенток имели II-III стадии заболевания (88,5%). Химиотерапия с деринатом проведена 14(53,9%) больным с первично установленным диагнозом и 12(46,1%) – на фоне прогрессирования заболевания в виде рецидива (28,6%) и метастазов (71,4%).

Методика введения Дерината: 5 мл 1,5%-го раствора, подогретого до 37°C, вводили внутримышечно на аутоплазме за сутки до начала лечения и далее ежедневно в сочетании с доксорубицином (69%) или его комбинациями с другими химиопрепаратами (циклофосфан, фторурацил и др.) с учетом индивидуальной чувствительности (31%). Суммарная доза Дерината составляла 45-50 мл (9-10 инъекций), доксорубицина – 45-60 мг; проводилось 1-7 курсов, через каждые 3 недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изучение результатов лечения показало отсутствие гипопластических изменений со стороны периферической крови в 69%(18) случаев, восстановление, восстановление иммунологического статуса непосредственно по окончании лечения – в 75%(19). Стойкая клиническая ремиссия в течение года наблюдалась у 14(53,9%) больных, из них: 4(28,6%) – рак тела матки, 6(53,9%) – шейки матки, 3(21,4%) – яичников, 1(7,2%) – влагалища. Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 8(3,7%) женщин – (рак тела матки 3(37,5%), шейки матки – 2(25%), яичников – 3(37,5%)). От дальнейшего прогрессирования основного заболевания умерло 4(15,4%) больных. Местные реакции в зоне инъекции дерината наблюдались в виде отека и гиперемии у 6(23%) женщин, инфильтратов с последующим развитием фиброзов подкожно-жировой клетчатки крестцово-ягодичной области – у 4(15,4%). Общие реакции организма (озноб, недомогание, гипертермия) отмечались у 3(11,5%) больных. Данные осложнения легко купировались применением антипиретиков, десенсибилизирующих препаратов и локальным использованием 10%-го ДМСО.

ВЫВОДЫ. Следует отметить достаточно высокий иммуномодулирующий и гемостимулирующий эффект Дерината. Вместе с тем, учитывая клинические результаты, можно предположить наличие противоопухолевого свойства данного препарата и возможности его широкого применения в лечении метастазов и рецидивов онкозаболеваний.

Применение иммуномодулятора Деринат в условиях Хосписа в свете современных представлений о паллиативной помощи.

К.м.н. Кошлаков В.А., ГУЗ СПб «Городская больница № 20», Хоспис.

Оказание паллиативной помощи онкологическим больным поздних стадий в настоящее время является насущной проблемой онкологии и здравоохранения в целом.

Увеличивающаяся распространенность онкологических заболеваний, наличие системы онкологической помощи, не обеспечивающей своевременную диагностику и лечения ведет к росту количества пациентов поздних стадий, которым современная медицина помочь не может. Если нельзя исцелить, - надо облегчить судьбу неизлечимого.

Основной целью Хосписа является улучшение качества жизни онкологических больных поздних стадий и их близких. Одной из основных задач – оказание специализированной паллиативной помощи, купирование (или смягчение) болевого синдрома, другой отягчающей симптоматики, психотерапевтической помощи и психологической поддержки в стационаре и на дому. Одним из способов решения этих задач является медикаментозная поддержка пациентов Хосписа, в том числе и использование иммуномодуляторов.

В начале 70-х годов в зарубежной литературе появились публикации по использованию конъюгатов дезоксирибонуклеиновых кислот при лечении различных видов онкологических заболеваний. История Дерината началась в 1972 г, когда в Институте Биофизики МЗ СССР начали разрабатывать нуклеотидный препарат – радиопротектор из животного сырья. Оптимизация препарата, создание лекарственной формы и технологии его промышленного производства в институте Биофизики проводил к.т.н. Вайнберг Ю.П. с сотрудниками.

В конце 80-х годов препарат рассекретили и в 1996 г. было получено разрешение на применение в практике. Деринат – это натриевая соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты, деполимеризованная ультразвуком до молекулярной массы 270-500 кД в 0,1% раствора хлорида натрия. В действии препарата выделяют несколько направлений:

1. Активизация врожденного и специфического иммунитета;
2. Ускорение заживления ран и других повреждений;
3. Регуляция гемопозеза;
4. Противоишемическое действие.

Механизм действия Дерината до конца не выяснен. Однако отдельные его действия даже описаны на уровне рецепторов. Так, существует рецептор, называемый Toll – like ресептор 9, который взаимодействует с участком ДНК – цитозин-фосфат-гуанозин. Этот рецептор присутствует в виде модифицированных форм в большинстве клеток растений, животных, бактерий. В организме животных следствием активизации рецептора является стимуляция отдельных реакций иммунитета (активизация макрофагов и детритных клеток, увеличение продукции макрофагами цитокинов, TNF, IL-1, IL-6 или IL-12, регуляция гемопозеза в виде стимуляции восполнения натуральных киллеров).

В результате действия Дерината проявляется протвовоспалительный эффект, снижается реакция апоптоза, увеличивается сохранение клеток в поврежденных тканях, уменьшается образование токсинов, снижается нагрузка на дренажную систему и в связи с этим повышается эффективность восстановления морфологических повреждений.

Деринат, как иммуномодулятор на клеточном и гуморальном уровне, применяется в виде монотерапии. Отечественными учеными также получены конъюгаты Деринат + антибиотик антрациклинового ряда (адриомидин, доксорубин и т.д.), которые проявляют повышенное терапевтическое действие у онкологических больных при значительном снижении кардио- и миотоксичности по сравнению со свободными цитостатиками. Одновременно были разработаны методики лечения рака различных локализаций внутримышечным введением конъюгата. Эти методики успешно применяются во многих клиниках страны.

Известно, что скорость генерализации и тяжесть состояния онкологических больных IV стадии зависит от нарастающей активности лизосомальных ферментов, что также усугубляет декомпенсацию жизненно важных органов, депрессию кроветворения и снижает функциональную активность иммунитета.

Нами в условиях стационара Хосписа в схеме медикаментозной поддержки при оказании паллиативной помощи иммуномодулятор Деринат применялся у 46 пациентов с различной локализацией онкологического процесса и наличием метастазов в легкие, печень, кости, лимфатические узлы. Возраст пациентов от 31 до 80 лет.

Монотерапия осуществлялась внутримышечным введением 5мл 1,5% раствора Дерината через 24-48 часов у 11 пациентов. На курс 10 инъекций. Всего 2-3 курса.

При раках легкого, молочной железы, гортани, прямой кишки, саркоме терапия осуществлялась по нижеизложенной методике у 31 пациента в виде внутримышечного введения иммуноконъюгата (Деринат + доксорубин + сыворотка). Всего по 2 – 3 курса с интервалом 3 – 4 недели.

Методика приготовления иммуноконъюгата :

1. Взять из вены 20 мл крови (консервант не добавлять), дать образоваться сыворотке крови (учесть, что образование сыворотки занимает определенное время, зависящее от температуры). Получится 8 мл сыворотки.

2. 5мл доксорубина растворить в 2,5 мл физиологического раствора.

3. В каждый из 4 флаконов с 5 мл 1,5% раствора Дерината перенести раствор 5 мг доксорубина и добавить 2 мл сыворотки крови.

4. Таким образом, получено 4 флакона, в каждом из которых 75 мг Дерината, 5 мг доксорубина и 2 мл сыворотки крови.

5. Содержимое первого флакона вводят внутримышечно через 30 минут после приготовления, остальные хранят в холодильнике (при 0 °С). Срок хранения такой смеси 72-96 часов. Перед использованием флакон нагреть до температуры тела.

Лечение по представленной схеме имеет высокий терапевтический эффект при низкой интоксикации организма, что позволяет проводить лечение людям преклонного возраста, при наличии метастазов в легких, печени, костях и головном мозге.

**Методика курса введения иммуноконъюгата
(рак легкого, молочной железы, гортани, прямой кишки, саркоме)**

День	Лечебные мероприятия
1	Внутримышечно 5 мл 1,5 %Дерината
2	
3	Внутримышечно 5 мл 1,5% Дерината
4	
5	Внутримышечно 5 мл 1,5% Дерината
6	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
7	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
8	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
9	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
10	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
11	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
12	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
13	В/м комплекс 5мл 1,5% Дерината + 5мг доксорубицина +2мл сыворотки
14	
15	
16	Внутримышечно 5 мл 1,5% Дерината

Третью группу составили 4 пациента с раком желудочно – кишечного тракта, которым наряду с введением иммуноконъюгата назначались химиопрепараты : митомицин и фторурацил по нижеизложенной методике.

Методика курса терапии (рак желудка – кишечника).

Дни	Лечебные мероприятия
1	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината
2	
3	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината
4	
5	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината
6	Внутривенно: митомицин 20 мг, фторурацил 500 мг
7	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината
8	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината + 10 мг доксорубицина + 2мл сыворотки; Внутривенно: фторурацил 500 мг
9	Внутримышечно 5 мл 1,5% Дерината + 10 мг доксорубицина +2 мл сыворотки; Внутривенно: фторурацил 500 мг
10	Внутримышечно 5 мл 1,5% Дерината + 10 мг доксорубицина +2 мл сыворотки; Внутривенно: фторурацил 500 мг
11	Внутримышечно 5 мл 1,5% Дерината + 10 мг доксорубицина +2 мл сыворотки; Внутривенно: фторурацил 500 мг
12	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината
13	
14	Внутримышечно 5 мл 1,5 % Дерината

Деринат не назначался пациентам в крайне тяжелом состоянии, при выраженных нарушениях функций сердца, печени, почек, при наличии активных форм сопутствующих заболеваний, а также при кровотечении из распадающейся опухоли.

Оценка эффективности проведенной терапии осуществляется по клиническим данным, психосоматическому статусу, оценки результатов лабораторных клинического и биохимического анализов крови, данных рентгенологических и ультразвуковых методов исследования.

Инструментом для оценки качества жизни являлся опросник FACT-G (Version 4).

Как показывает накопленный опыт, при кажущейся безысходности, применяя Деринат, удается оказывать эффективную паллиативную помощь.

При анализе проведенной терапии выявлены изменения, которые условно можно объединить в три группы.

1. Гематропное действие.

В результате введения Дерината с регистрацией гематологической картины отмечено возрастание числа эритроцитов в среднем на $2,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобина на $3,6 \times 10^9/л$.

Стимулирующий лейкопоз эффект Дерината был в основном за счет стимуляции гранулоцитарного роста (в среднем на 428%) и в меньшей степени на лимфопоз (в среднем на 158%). Следует отметить, что, чем выше была тяжесть состояния и

больше возраст, чем менее дифференцирована опухоль, тем в меньшей степени был выражен гемостимулирующий эффект, однако, он всегда имел место.

Снижение показателей креатинина (в среднем на 31 мкмоль) и мочевины (в среднем на 3,4 ммоль) отмечено у 52% пациентов, у которых одновременно отмечалось увеличение диуреза в среднем в 1,6 раза. Эффект, по-видимому, обусловлен усилением почечного кровотока, что способствовало снижению интоксикации.

Гематропное действие проявлялось как при монотерапии, так и при введении иммуноконъюгатов.

2. Лимфотропное действие.

Лимфотропное действие проявлялось в уменьшении отеков верхних и нижних конечностей при метастазах в паховые, подмышечные лимфатические узлы при раке молочной железы, прямой кишки, саркоме мягких тканей, исчезновении или уменьшении в связи с этим болей. Кроме того, пальпируемые конгломераты лимфоузлов, в частности в области шеи, после введения иммуноконъюгата размягчались и уменьшались в размерах. Все это свидетельствует об эффекте «восстановления лимфатического дренажа».

В результате влияния терапии на болевой синдром у 10% пациентов удалось отказаться от наркотических препаратов и анальгетиков, у 65% значительно снизить суточную дозу анальгетиков.

3. Психотропное действие.

Во всех случаях психотропное действие выражалось в улучшении настроения, отсутствии эмоциональных расстройств, купировании депрессии. Уменьшилась слабость, появилось ощущение прилива сил. Появилась уверенность в себе. Пациенты уже во время первого курса терапии начинали интересоваться окружающим, природой, появился интерес к чтению книг, просмотру телепередач. Пациенты активизировались в постели, начинали сидеть, ходить, вставать на ноги, совершать прогулки по палате, коридору, по улице. Нормализовался сон. Психотропное действие прослеживалось на протяжении всех курсов терапии.

При анализе специальных методов исследования, как рентгенологических, так и УЗИ-исследовании отмечалась стабилизация онко - процесса в виде отсутствия образования новых метастазов. Такой эффект наблюдался у 22% пациентов и прослежен на протяжении 4-х месяцев.

Проведение исследования качества жизни на основании опросника FACT-G (Version 4) позволило объективно оценить динамику качества жизни у пациентов Хосписа на фоне проводимых курсов терапии Деринатом как в монорежиме, так и при применении иммуноконъюгатов и в сочетании с химиопрепаратами. Во всех случаях пациенты отмечают улучшение качества жизни, улучшение физического и социального благополучия, а также отсутствие эмоциональных расстройств и благополучие в повседневной жизни. Следует отметить, что качество жизни по оценке лечащих врачей оказалось ниже, чем те же параметры в случае ответов на вопросы пациентами. Особую группу составили 4 пациента с онкологической патологией желудочно – кишечного тракта. Оценка качества жизни хотя и возросла, но имеет более низкие показатели, чем в группе с применением Дерината в монорежиме и в виде иммуноконъюгата с доксорубицином. В связи с этим считаем

нецелесообразным применение сочетаний митомицина с фторурацилом. Целесообразно применять химиопрепараты в монорежиме.

Кроме того, нами прослежены побочные реакции по введению препарата Деринат. У 12% пациентов отмечались местные реакции на введение препарата в виде образования воспалительных инфильтратов в мягких тканях ягодичной области разной степени выраженности, у 11% повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Все эти явления прошли после консервативных мероприятий.

Таким образом, применение препарата Деринат, как в монорежиме, так и в виде иммуноконъюгата в сочетании с доксорубицином у пациентов Хосписа с поздними стадиями онкологической патологии, в виде повторяющихся курсов терапии позволяет обеспечить повышение качества жизни, а в отдельных случаях стабилизировать онкологический процесс и целесообразен к применению в условиях оказания паллиативной помощи.