

*Н.А. Огнерубов, А.А. Климович, В.Н.Проценко*

**ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ  
ТОКСИЧНОСТИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*ФГУЗ МСЧ № 97 ФМБА России, г. Воронеж*

*N.A. Ognerubov, A.A.Klimovich, V.N.Protzenko*

**APPLICATION DERINATI FOR PROFILACTION HEMATOLOGICAL TOXICITY  
AT COMPLEX MEDICAL TREATMENT OF CANCER MAMMAE**

*Federal State Medical Enterprise Medical and Sanitary Unit №97 Federal Medical and Biological Agency  
of Russia, Voronezh*

*Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, гематологическая токсичность, деринат.*

*Keywords: breast cancer, adjuvant chemotherapy, hematological toxicity, Derinat.*

*Обследованы 30 женщин в возрасте от 45 до 62 лет с раком молочной железы II- III стадии. В зависимости от метода терапии были выделены две группы, равнозначные по количеству и особенностям клинического течения и отличавшиеся по методу терапии.*

*Первую группу составили пациентки, получавшие системную полихимиотерапию по схеме CAP, вторую — женщины, у которых применение схемы CAP сочеталось с Деринатом. Деринат вводили внутримышечно - 5 инъекций по 75мг через день, затем -5 инъекций по 75мг через два дня. Курс лечения составил 10 инъекций.*

*Оценка иммунной системы больных раком молочной железы после лечения установила положительную динамику большинства показателей, что выразилось в восстановлении числа Т-лимфоцитов-хелперов, натуральных киллеров, иммунорегуляторного индекса.*

*The authors examined 30 women aged from 45 to 62 years with locally advanced breast cancer. Depending on the method of therapy two groups were singled out that were equipotent in number and specificities of the clinical course and differing in the method of therapy.*

*The first group comprised patients who received system polychemotherapy under the scheme CAP, the second group women, women, who took of the scheme the CAF was combined with Derinat. Dtrinat was introduced intramuscularly 5 injections on 75 mg, in day, then 5 injections on 75 mg, in two days. The course of treatment has made 10 injections. An assessment of the immune system of patients with breast cancer after treatment established a positive dynamics of most indices, which found expression in restoration of the number helper T-lymphocytes, natural killers, CD4/CD8 ratio.*

***Применение дерината для профилактики гематологической токсичности в комплексном лечении больных раком молочной железы***

**Актуальность темы**

Одной из проблем лечения онкологических заболеваний является восстановление количественного состава клеток кроветворной системы после использования в схемах лечения больных противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Период миело- и иммунодепрессии после химиотерапии может колебаться от нескольких недель до нескольких месяцев и зависит от многих составляющих: общей курсовой дозы химиопрепаратов, индивидуальной чувствительности пациентов, их возраста и т.д. Несомненно, что снижение гематологической токсичности химиопрепаратов является одним из путей повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Дозолимитирующим осложнением многих комбинированных режимов является миелосупрессия; токсическое воздействие цитостатиков на костный мозг приводит к развитию нейтро- и тромбоцитопении, что повышает риск возникновения инфекционных осложнений и геморрагического синдрома.

Помимо очевидных инфекционных и геморрагических осложнений, серьезным последствием выраженной или продолжительной миелосупрессии становится отсрочка проведения очередного курса лечения или редукция дозы препаратов. Учитывая наличие прямой зависимости между суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом, подобные изменения плановой терапии способны привести к снижению общей эффективности проводимого лечения.

Для уменьшения гематологической токсичности, в частности миело- и иммуносупрессии при химиотерапии в настоящее время используется колониестимулирующие факторы. Однако из-за высокой стоимости препаратов этого ряда они не всегда доступны для онкологических больных, поэтому остро стоит вопрос об использовании в клинической практике

альтернативных лекарственных средств со схожими эффектами.

В этой связи представляет интерес оценить миело- и иммуностимулирующие свойства отечественного препарата деринат (дезоксирибонуклеат натрия) (ЗАО ФП «Техномедсервис», г. Москва), который представляет собой высокоочищенную натриевую соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, растворенной в стерильном 0,1% растворе хлорида натрия. Ги-перхромный эффект — не ниже 37% (ги-перхромизм характеризует нативность, степень сохранности вторичной структуры, абсолютно нативная ДНК-№ имеет гиперхромизм 46+ 1,5%). Молекулярная масса — 270—500 кД. белок — не более 1%.

**Материалы и методы**

Исследование проведено у 32 больных раком молочной железы в возрасте от 26 лет до 71 года, медиана — 47,1 лет. Стадия T1-2 N1-2 MO была у 11 (34,4 %) больных, T3 N1 -2 MO — у 15 (46,9 %) пациентов и T4 N1-2 MO в 6 (18,7 %) случаях. Пациентам проводилось комплексное лечение, включающее на 1 этапе неоадьювантную полихимиотерапию с последующим оперативным вмешательством в различных объемах, лучевую терапию и адьювантную химиотерапию по схеме CAP: Циклофосфамид, 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 день, доксорубин, 50 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 день, 5-фторурацил, 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 день через 21 день — 5—6 циклов. Пациенты разделены на 2 группы: контрольная (17 больных) и исследуемая (15 больных). Пациентам исследуемой группы вводили деринат по следующей схеме: внутримышечно 75 мг (5 мл 1,5%-нош раствора) первые 5 инъекций — через 2 дня, затем последующие 5 инъекций — через трое суток, т.е. курсовая доза препарата составляла 750 мг. Через 10 дней после последней инъекции оценивали количественные показатели периферической крови, а также определяли некоторые субпопуляции лимфоцитов с маркерами СБ4<sup>+</sup>, СБ8<sup>+</sup>, индекс СБ4<sup>+</sup>/СБ8<sup>+</sup>, НК-клетки (СБ16<sup>+</sup>/СБ56<sup>+</sup>).

**Применение дерината для профилактики гематологической токсичности в комплексном лечении больных раком молочной железы**

Фенотипирование лимфоцитов производилось на проточном цитофлюориметре (Bio-Rad, Италия).

**Результаты и обсуждение**

У исследуемых пациенток абсолютное количество лейкоцитов в периферической крови при исходном обследовании составило в среднем  $4,8 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  (колебания от 3,9 до  $4,8 \times 10^9/\text{л}$ ). В контрольной группе этот показатель был равен  $2,3 \pm 0,2 \times 10^7/\text{л}$  (см. табл.).

При анализе сохранности звеньев иммунитета после комбинированной терапии, обращало внимание снижение количественных показателей Т-клеточного иммунитета. Так, у 9 из 15 пациенток наблюдались низкие показатели относительного и абсолютного содержания CD4 лимфоцитов. Статистически достоверно изменялся иммунорегуляторный индекс CD4/CD8: показатель нормализовался с  $1,2 \pm 0,1$  до  $1,8 \pm 0,2$ .

Исследования показали, что после терапии деринатом у обследованных лиц содержание лейкоцитов составило  $5,8 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ , т.е. этот показатель оказался близким к нормативным данным. Относительное содержание лимфоцитов возросло до  $30,5 \pm 1,2\%$ , а их абсолютный показатель составил  $2,3 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

При оценке иммунитета выявлена положительная динамика показателей. Так, из 9 больных со сниженными показателями Т-звена иммунитета, у 6 пациенток

восстановилось до значений группы сравнения относительное и абсолютное содержание  $CD4^+$  и  $CD8^+$  -лимфоцитов, а у трех больных наблюдался прирост относительного числа этих клеток (таблица).

Проведённое исследование показало, что применение дерината в комплексной терапии рака молочной железы нивелирует гематологическую токсичность вызванную адьювантной химиотерапией. Очевидно, можно выделить два патогенетических звена воздействия дерината у этих больных. На фоне химиотерапии страдает перекисное окисление липидов, увеличивается концентрация свободных радикалов, угнетающих гемопоэз. Деринат обладает антиоксидантными и мембран-стабилизирующими свойствами, предупреждает свободно-радикальную альтерацию клеток, увеличивает долю их пролиферирующего пула. С другой стороны, нельзя забывать, что деринат, благодаря своему уникальному строению (большие размеры молекул, наличие на них свободных валентностей и т. д.) обладает детоксикационным эффектом, что также играет положительную роль при явлениях индуцированной лекарственной интоксикации.

Ещё одним важным эффектом дерината являются его иммунокорригирующие свойства. Препарат активизирует клеточный и гуморальный иммунитет, а также усиливает функциональную активность фагоцитирующих клеток.

Таблица 1

**Субпопуляции лимфоцитов у больных раком молочной железы обеих групп ( $\bar{X} \pm m$ ; %)**

Кластер дифференцировки (CD)	Контрольная группа (n=17)	Исследуемая группа (n=15)
Лейкоциты (абсолютный показатель)	$2,3 \pm 0,2 < 10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$
Лимфоциты (абсолютный показатель)	$1,2 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$	$2,3 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$
CD4	$31,7 \pm 2,8$	$39,7 \pm 2^*$
CD8	$25,7 \pm 1,8$	$22,5 \pm 2$
CD4/CD8	$1,2 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2^*$
NK-клетки, CD16+/- CD56+	$17,3 \pm 2,4^*$	$16,7 \pm 1,3$

Примечание: \* — /КО,05 по отношению с соответствующими показателями до лечения.

## *Применение дерината для профилактики гематологической токсичности в комплексном лечении больных раком молочной железы*

### **Заключение**

Исследование показало, что адъювантное применение дерината в комплексном лечении больных раком молочной железы дает положительный эффект, выражающийся в быстрой нормализации показателей периферической крови и иммунной системы. Еще одним важным клиническим действием препарата является его дезинтоксикационное воздействие, и это свойство дерината особенно важно при современных жестких программах химиотерапии онкогематологических заболеваний.

Проведённое исследование позволяет рекомендовать деринат в клинической практике для уменьшения гематологической токсичности адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы.

### **Литература**

1. Клиническая иммунология и аллергология. Г. Лолор-мл., Т. Фишер, Д. Адельман (ред.)
2. Богуш Т.А., Богуш Е.А. Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов - путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. -1995. - Том 41. - №2. - С. 52 - 53
3. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н., Хансон К.П. Биотерапия при злокачественных новообразованиях // Российский онкологический журнал. - 1997.-№5.-С. 57-59
4. Н.И. Переводчикова, ГУРОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН« Маммология», №1,2005

## **информация** -----

### **ФМБА России приняло участие в межведомственных учениях**

На объеме Минобороны России по утилизации химических отходов (г. Вольск-17 и г. Вольск-18 Саратовской области) прошли межведомственные учения по отработке мероприятий, связанных с ликвидацией чрезвычайных ситуаций химического и биологического характера с привлечением воинских частей радиационной, химической и биологической защиты, федеральных органов исполнительной власти МВД, МЧС, ФСБ, ФМБА России.

На первом этапе вырабатывались решения по ликвидации последствий чрезвычайной ситуации химического характера на объекте Минобороны России. На совещании рассматривались вопросы планирования совместных действий по ликвидации ЧС.

Для оказания медицинской помощи в ЗАТО Шиханы были развернуты две врачебно-сестринские бригады Филиала ФГБУЗ СМЦ ФМБА России - МСЧ № 1 и бригада для оказания помощи при выявлении пострадавших с химической травмой, бригада ФГБУЗ СМЦ ФМБА России с реанимобилем для сопровождения колонны эвакуации и бригада Токсикологического центра ФГБУЗ КБ № 123 ФМБА России (г. Москва) с автономным медицинским модулем, комплектом специализированного оборудования и реанимобилем для транспортировки пострадавших. Также для оказания консультативно-практической помощи привлекались специалисты ФГУП НИИ ГПЭЧ (г. Санкт-Петербург), ФГУП НИИ ГТП ФМБА России (г. Волгоград). На втором этапе проводились совместные действия органов управления, Минобороны России и территориальных органов исполнительной власти по ликвидации последствий ЧС химического характера. Работали 3 бригады скорой медицинской помощи, врачебно-сестринские, реанимационная бригада СМЦ ФМБА России (г. Балаково), мобильный модуль бригады Токсикологического центра КБ № 123 ФМБА России.

На третьем этапе осуществлялась выработка плана совместных действий по ликвидации последствий ЧС биологического характера. По итогам межведомственных учений по ликвидации чрезвычайной ситуации химического и биологического характера на объекте Минобороны России руководитель учений генерал-майор Е.Г. Старков отметил, что поставленные цели учения достигнуты, подразделения Минобороны и территориальных федеральных органов действовали слаженно и организовано.