

Л и т е р а т у р а

1. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол трансфузиол 1998;(5):6—11.
2. Montserrat E. CLL therapy: progress at last! Blood 2005;105(1):2—3.
3. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst 1999;91:861—8.
4. Бессмельцев С.С. Современные подходы к управлению хроническим лимфолейкозом. Вестн гематол 2007;3(1):50—64.
5. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1750—7.
6. Бессмельцев С.С. Флударабин в терапии больных хроническим лимфолейкозом. Медицина 2006;(4):92—101.
7. Hale G., Swirsky D.V., Hayhoe F.G., Waldmann H. Effects of monoclonal anti-lymphocyte antibodies in vivo in monkeys and humans. Mol Biol Med 1983;1:321—34.
8. Cavalli-Björkman N., Osby E., Lundin J. et al. Fatal adenovirus infection during alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) treatment of a patient with fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. Med Oncol 2002;19:277—80.
9. Бялик Т.Е., Гривцова Л.Ю., Карсладзе А.И. и др. Некоторые прогностические факторы при современной терапии хронического лимфолейкоза. Совр онкол 2006;(4):16—9.
10. Бессмельцев С.С., Алексеева Ю.А., Морозова Е.В. и др. Первые результаты применения алектумзама (кэмпаса) в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза и Т-клеточных неходжкинских лимфом. Вестн гематол 2007;(4):5—14.
11. Rai K.R., Freter C.E., Mercier R.J. et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. J Clin Oncol 2002;20:3891—7.
12. Osterborg A., Karlsson C., Lundin J. et al. Strategies in the management of alemtuzumab-related side effects. Semin Oncol 2006;33(Suppl 5):29—35.
13. Lundin J., Kimby E., Björkholm M. et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood 2002;100:768—73.
14. Бессмельцев С.С., Волкова М.А., Голубева М.Е. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. Совр Онкол 2007; экстравыпуск.
15. Elter T., Borchmann P., Schulz H. et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:7024—31.
16. Rieger K., Von Grünhagen U., Fietz T. et al. Efficacy and tolerability of alemtuzumab (CAMPATH-1H) in the salvage treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia — change of regimen needed? Leuk Lymphoma 2004;45:345—9.
17. Montillo M., Cafo A.M., Tedeschi A. et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. Haematologica 2002;87(7):695—700.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В ПРОЦЕССЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Д.А. Хомов, Ю.В. Синева, В.М. Сотников

ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий», Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Хомов ketgut555@list.ru

В статье описывается первый опыт применения капсульной эндоскопии для диагностики поражений тонкой кишки, связанных с проведением химиолучевой терапии, у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), а также обсуждается соотношение выявленных изменений с современными представлениями о реакции нормальных тканей на ионизирующее излучение и препараты, используемые при химиотерапии. Установлено, что более чем у половины больных ЛХ (58%) ятрогенные поражения тонкой кишки протекают бессимптомно, в том числе такие потенциально опасные, как поздние стенозы кишки.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиолучевое лечение, лучевые повреждения кишечника, капсульная эндоскопия

ENDOSCOPIC EVALUATION OF SMALL BOWEL LESIONS IN HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS DURING CHEMORADIATION THERAPY

D.A. Khomov, Yu.V. Sineva, V.M. Sotnikov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Our article shows first experience of using capsule endoscopy for examination of small bowel's lesions in case of radiation therapy and chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. We try to compare these changes with modern theories of normal tissues response to radiation therapy and chemotherapy. The investigation revealed that more than a half of the patients (58%) had not any clinical symptoms of small bowel iatrogenic lesions, including potentially dangerous late strictures.

Key words: Hodgkin lymphoma, normal tissues response to radiation therapy and chemotherapy, capsule endoscopy

Введение

Благодаря внедрению в клиническую практику современных программ химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) вероятность достижения длительных полных ремиссий составляет около 90% [1]. Однако осложнения, возникающие в результате лечения, не только влияют на качество жизни пациентов, но и негативно сказываются на прогнозе заболевания.

Органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являясь одними из наиболее радио- и химиочувствительных, страдают при применении любой схемы лечения и если оценка состояния их в процессе терапии и проводится, то только при наличии жалоб пациента и ограничивается эзофагогастродуоденоскопией и колоноскопией.

До настоящего времени тонкая кишка была малодоступным для визуализации органом, в особенности тощей и подвздошной ее отделы. В значительной степени это обусловлено большой протяженностью кишки, наличием многочисленных изгибов и отсутствием безопасной технологии эндоскопического исследования тощей и подвздошной кишки [2].

Состояние тонкой кишки у больных ЛХ в процессе и в отдаленные сроки после лучевого и химиолучевого лечения систематически не изучалось, что, безусловно, является существенным пробелом в наших знаниях о последствиях интенсивного лечения не только злокачественных лимфом, но и других онкологических заболеваний. Даже в наиболее часто используемой классификации поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC степень тяжести лучевых повреждений кишечника оценивается только по клинической симптоматике без учета реально существующих анатомических изменений.

Известно, что с побочным действием химиотерапевтических препаратов на гемопоэз конкурирует по частоте диспепсический синдром, который включает в себя в различных комбинациях тошноту, рвоту, анорексию, стоматит, реже диарею, симптом «раздраженного желудка» [3].

Причиной поражения слизистых оболочек ЖКТ от мукозита до язвенных изменений является прямое цитотоксическое действие химиотерапевтических препаратов на быстро пролиферирующий эпителий. Язвенные поражения кишечника — самое тяжелое осложнение из группы диспепсических расстройств, чреватое кровотечениями и перфорациями [3].

Цель исследования — изучение состояния тонкой кишки в процессе химиолучевого лечения.

Материалы и методы

Капсульная эндоскопия была выполнена 26 больным ЛХ, из них 22 — во время лечения и 4 — при последующем наблюдении. Возраст пациентов варьировал от 16 до 64 лет. Наибольшее число больных находилось в возрасте 20—29 лет. Распределение пациентов по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1. *Распределение обследованных пациентов по возрасту*

Возраст, годы	Число больных	
	абс.	%
16—19	2	7,7
20—29	10	38,5
30—39	4	15,4
40—49	4	15,4
50—59	4	15,4
≥60	2	7,7
Всего ...	26	100

Всем больным на I этапе лечения проводилась полихимиотерапия по стандартным схемам (ABVD, BEACOPP). На II этапе лечения выполнялось облучение зон исходного поражения. У 4 больных облучались парааортальная и/или подвздошные области в суммарной очаговой дозе (СОД) 30—44 Гр, при этом часть тонкой кишки неизбежно попадала в облучаемую область. Распределение пациентов в зависимости от проводимой терапии представлено в табл. 2.

Подготовка к исследованию проводилась по стандарту, рекомендованному фирмой-производителем, и заключалась в следующем:

- После 10 ч вечера накануне проведения капсульной эндоскопии воздержаться от приема пищи и жидкости, за исключением приема необходимых лекарств, запиваемых небольшим количеством воды.
- Не принимать никакие лекарства в течение 2 ч перед началом капсульной эндоскопии.
- Воздержание от курения в течение 24 ч перед прохождением процедуры.
- Пациентам мужского пола необходимо было побрить в день проведения обследования живот в пределах 15 см выше и ниже пупка.

Для изучения состояния слизистой оболочки тонкой кишки использовалась система «видеокапсульная эндоскопия» фирмы «Given Imaging» M2A+. Видеокомплекс представляет собой цифро-

Таблица 2. *Распределение обследованных пациентов в зависимости от программы лечения*

Программа лечения	Число больных	
	абс.	%
Химиотерапия	4	15,4
Химиотерапия+облучение выше диафрагмы	18	69,2
Химиотерапия+облучение выше и ниже диафрагмы	4	15,4
Итого ...	26	100

вую камеру, светодиоды, источник питания и радиопередатчик, заключенные в капсулу размерами 11 × 26 мм, и записывающее устройство, располагающееся в специальном поясе, который пациент носит в течение всего периода исследования.

Перистальтическими волнами капсула продвигается по кишечнику пациента, освещая пространство перед собой при помощи светодиодов. При этом камера снимает изображение со скоростью 2 кадра в секунду, всего за исследование около 50 000 кадров. Снимки передаются на записывающее устройство, располагающееся на поясе у пациента. Качество изображения составляет 640 × 480 точек на дюйм. Утром в день исследования на пациента прикрепляются сенсорные датчики по определенной схеме, данные о пациенте вводятся в записывающее устройство посредством рабочей станции RAPID. Затем пациент проглатывает капсулу, на него надевается пояс с записывающим устройством, и он может вести обычный образ жизни на протяжении всего периода исследования с некоторыми ограничениями: избегать нахождения вблизи высокочастотных электрических и электромагнитных приборов (системы спутниковой связи, магнитно-резонансные томографы и т.д.), не присаживаться на корточки (опасность повреждения сенсорных датчиков).

Результаты

При расшифровке полученного видеоряда оценивалось состояние слизистой оболочки, просвета, скорость перистальтики. Поражения ЖКТ были выявлены у всех 26 больных. Практически важным представляется тот факт, что в большинстве случаев ($n=15$; 57,7%) жалоб диспепсического характера пациенты не предъявляли, однако у всех определялись выраженные воспалительные изменения тонкой кишки. Чаще всего у этих больных имели место эрозии с незначительным капиллярным кровотечением. Однако у 2 пациентов, обследованных через 3 и 10 лет после завершения лечения, включавшего облучение парааортальных лимфатических узлов в СОД 40–44 Гр, помимо перечисленных измене-

ний, были обнаружены бессимптомные стриктуры тощей и подвздошной кишки — 3,9% случаев (рис. 1, 2). У одного из этих больных в области стриктур определялась резко выраженная лимфангиоэктазия (рис. 3). Все пациенты предупреждены и находятся под пристальным наблюдением, хирургической коррекции стриктур в данный момент не планируется.

Эрозии двенадцатиперстной кишки выявлены у 12 (46,2%) больных, из них в 10 (38,5%) случаях зафиксировано кровотечение из эрозий, степень которого варьировала от незначительного до умеренного капиллярного. Частота выявления эрозий в тощей и подвздошной кишке оказалась практически на одном уровне: 14 и 16 случаев (53,9 и 61,5% соответственно), при этом в подавляющем числе наблюдений у тощей кишки была поражена проксимальная треть, а у подвздошной — дистальная, причем капиллярное кровотечение чаще всего определялось из эрозий тощей кишки — 12 из 14 наблюдений (46,2 и 53,9%).

У всех больных при проведении капсульной эндоскопии было также выявлено поражение ворсин тонкой кишки, что первоначально выражалось отеком ворсин, а в сроки 4–6 мес и более от начала лечения — истончением и уменьшением длины ворсин. Визуально ворсины выглядели непрозрачными, белесоватого цвета. При гистологическом исследовании биопсийного материала из этих участков кишки (эндоскопическая биопсия) выявлен фиброз стромы ворсин. Подобные изменения ворсин чаще всего наблюдались в двенадцатиперстной и тощей кишке (38,5% случаев). Отек ворсин больше всего был выражен в двенадцатиперстной кишке (76,9% случаев). В подвздошной кишке эти изменения были относительно редким явлением (табл. 3–6).

Из новообразований тонкой кишки в 5 (19,2%) наблюдениях были обнаружены полипы, локализовавшиеся у 2 больных в подвздошной кишке и у 3 — в тощей.

Лимфофолликулярная гиперплазия была выявлена только в подвздошной кишке, в основном в дистальной ее трети (рис. 4).



Рис. 1. Стриктура тощей кишки у пациента с диагнозом ЛХ (указана стрелкой), СОД 44 Гр на парааортальные лимфатические узлы



Рис. 2. Тот же пациент. Стриктура подвздошной кишки (указана стрелкой)



Рис. 3. Выраженная лимфангиэктазия в области стриктуры у того же пациента (указана стрелками)

Изменения сократительной способности тонкой кишки во время проведения химиолучевого лечения были выражены незначительно как по клинической симптоматике и данным объективного обследования, так и по частоте встречаемости (см. табл. 3—6). Изменения заключались в снижении перистальтической активности кишки. Вследствие атонии тонкой кишки капсула не достигла толстой кишки за время исследования в 4 случаях.

Язвенные поражения тонкой кишки в процессе химиолучевой терапии оказались не столь частым явлением, как мы предполагали. Данный тип поражений выявлен всего в 6 случаях: 4 в тощей кишке и 2 в подвздошной (15,4 и 7,7% соответственно).

Изменения в луковице двенадцатиперстной кишки были диагностированы редко, что связано с невозможностью контроля продвижения капсулы, которая в подавляющем большинстве случаев очень быстро проходила через данный участок двенадцатиперстной кишки, и отснятый материал не являлся информативным. Только в 2 наблюдениях капсула оставалась в луковице до 1 мин, что позволило в достаточной мере оценить состояние слизистой оболочки. При этом органических изменений не обнаружено, тогда как в петле двенадцатиперстной кишки и в желудке определялись изменения воспалительного характера.

В структуре поражений петли двенадцатиперстной кишки превалировало поверхностное воспаление — 92,3% случаев. На этом фоне определялись эрозии, кровотечение из которых наблюдалось в 38,5% случаев.

В структуре поражений тощей кишки превалировало поверхностное воспаление, отек ворсин встречался в 61,5% случаев. Эрозивные поражения тощей кишки заняли 3-е место по частоте встречаемости и составили 53,1% случаев. Кровотечение из эрозий наблюдалось в 46,2% наблюдений.

Таблица 3. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЛХ, выявленная при капсульной эндоскопии

Патология	Число случаев	
	абс.	%
Поверхностный гастрит	20	76,9
Эрозии желудка	8	30,8
Язва желудка	0	0
Дискинезия по гиперкинетическому типу	2	7,7
Дуоденогастральный рефлюкс	14	53,9
Поверхностный бульбит	6	23,1
Эрозии луковицы 12-п.к.*	2	7,7
Эрозии луковицы 12-п.к. с кровотечением	2	7,7
Язвы луковицы 12-п.к.	0	0
Поверхностный дуоденит	24	92,3
Ксантома 12-п.к.	0	0
Лимфангиэктазии 12-п.к.	4	15,4
Эрозии 12-п.к.	12	46,2
Кровотечение из эрозий 12-п.к.	10	38,5
Отек ворсин 12-п.к.	20	76,9
Фиброзные изменения ворсин 12-п.к.	10	38,5
Дискинезия по гипокINETическому типу	2	7,7
Всего ...	26	100

*12-п.к. — двенадцатиперстная кишка.

Таблица 4. Патология тощей кишки у больных ЛХ, выявленная при капсульной эндоскопии

Патология	Число случаев	
	абс.	%
Поверхностный еунит	24	92,3
Лимфангиэктазии	6	23,1
Ксантомы	6	23,1
Эрозии	14	53,9
Язва	4	15,4
Кровотечение из эрозий	12	46,2
Новообразование	2	7,7
Отек ворсин	16	61,5
Фиброз ворсин	10	38,5
Стриктура	2	7,7
Дискинезия по гиперкинетическому типу	2	7,7
Дискинезия по гипокINETическому типу	2	7,7
Всего ...	26	100

Таблица 5. Патология подвздошной кишки у больных ЛХ, выявленная при капсульной эндоскопии

Патология	Число случаев	
	абс.	%
Поверхностный илеит	14	53,9
Эрозии	16	61,5
Кровотечение из эрозий	10	38,5
Язвы	2	7,7
Лимфофолликулярная гиперплазия	8	30,8
Фиброз ворсин	2	7,7
Отек ворсин	8	30,8
Полипы	3	11,5
Стриктура	2	7,7
Фолликулит	2	7,7
Всего ...	26	100

По своей структуре поражения подвздошной кишки несколько отличаются от перечисленных выше отделов. На 1-е место здесь выходят эрозивные поражения слизистой оболочки, причем часто они определяются на участках, где отсутствует гиперемия или отек. В подавляющем большинстве случаев — это точечные эрозии, которые у 38,5% пациентов наблюдения имели признаки капиллярного кровотечения (рис. 5).

Капсульная эндоскопия не предназначена для диагностики патологии желудка, но полученные видеофрагменты позволяют в некоторой степени судить об изменениях его слизистой оболочки, перистальтике. В 20 случаях из 26 диагностирован гастрит. Эрозии на слизистой оболочке желудка верифицированы у 8 пациентов, что составило 30,8% случаев.

Дуоденогастральный рефлюкс обнаружен у 14 (53,9%) пациентов, у половины из них капсула из двенадцатиперстной кишки была заброшена обратно в желудок.

Два исследования оказались неинформативными из-за спавшегося просвета кишки на всем ее протяжении. Впоследствии было выяснено, что пациенты при подготовке к исследованию не при-

Таблица 6. Прочие результаты капсульной эндоскопии тонкой кишки у больных ЛХ

Изменение	Число случаев	
	абс.	%
Дискинезия по гипокINETическому типу	4	15,4
Спавшийся просвет кишки	2	7,7
Капсула не достигла толстой кишки	4	15,4
Всего ...	26	100

мали пищу и жидкость более суток, что и явилось, на наш взгляд, причиной подобного явления.

Влияние современных программ химиолучевого лечения на организм человека изучено в недостаточной мере. В связи с этим представляло интерес определить состояние ЖКТ, в особенности тонкой кишки, как одного из самых радио- и химиочувствительных органов. В литературе сообщений об изучении влияния химиолучевого лечения на тонкую кишку с эндоскопической визуализацией ее слизистой оболочки нам не встретилось.

Диспепсический синдром представляет собой существенную часть наиболее общих для различных химиопрепаратов и относительно неспецифиче-

ских побочных действий, требующих специальных мер профилактики и лечения. Диспепсические нарушения III и IV степени обуславливают необходимость временного или окончательного прекращения цитостатической терапии в любом ее варианте и проведение неотложной терапии [3].

Лучевое лечение онкологических больных может сочетаться с острым и отсроченным повреждением нормальных тканей, которое наблюдается в пределах от нескольких дней до недель или месяцев и даже лет после облучения. По последним данным, повреждения нормальных тканей, индуцированных ионизирующим излучением, различаются в зависимости от органа мишени и типов клеток.

На клеточном уровне острые лучевые повреждения различных отделов ЖКТ обусловлены гибелью стволовых клеток эпителия. Стволовые клетки эпителия ворсин тонкой кишки, локализующиеся на дне крипт, являются наряду со стволовыми клетками костного мозга одними из самых радиочувствительных клеток организма. При тотальном одно-



Рис. 4. Лимфофолликулярная гиперплазия тонкой кишки (указана стрелками)

кратном облучении симптомы поражения тонкой кишки появляются при дозе порядка 5,5 Гр [4].

Острые или ранние реакции стромы и сосудов характеризуются быстро возникающими изменениями в течение нескольких часов, такими как нарастающий отек эндотелия, повышение проницаемости сосудов, отек соединительной ткани, инфильтрация ее лимфоцитами. Апоптоз эндотелиальных клеток — важная составляющая в картине острого радиационного повреждения сосудистой системы облученного органа. Ответ сосудистой системы на облучение — количественное отношение погибших клеток и процессов регенерации с помощью выживших стволовых клеток [5].

Поздние реакции, встречающиеся через месяцы или даже годы после облучения, являются результатом ремодулирования стромы, приводящего к фиброзу, дисфункции органа и некрозу. Несмотря на то что раннее повреждение молекулярных связей начинается уже в процессе облучения, гибель клеток и процессы перестройки тканей, инициируемые ранними повреждениями, занимают долгое время [5].

Лучевое повреждение сосудов протекает двумя путями. Острые сосудистые изменения (до 24 ч) представлены в основном индуцированной радиацией гибелью клеток эндотелия [6], поздние (до нескольких месяцев) — включают расширение капилляров, истончение базальной мембраны, телеангиэктазии и потерю коллагена [7]. Капилляры — самый радиочувствительный компонент сосудистого русла [8, 9]. Эндотелий капилляров отвечает на излучение адгезией лейкоцитов, разбуханием клеток эндотелия [10]. Клеточные и молекулярные реакции эндотелиальных клеток на ионизирующее излучение хорошо изучены только *in vitro* [11].

Увеличение концентрации цитокинов в тканях после облучения может быть следствием ранней фазы воспаления, приводящего впоследствии к необратимым стромальным повреждениям [9]. Ремоделирование стромы — это многокомпонентный процесс, происходящий по межклеточным связям через цитокины и факторы роста, которые индуцируются в процессе ответа на облучение каждым типом клеток в отдельности. Специфические фиброзные изменения, такие как накопление коллагена и других белков экстрацеллюлярного матрикса, основываются преимущественно на реактивации системы фибробластов. Ионизирующее излучение индуцирует конечную дифференцировку фибробластов в постмитотические фиброциты. Окончательно дифференцированные фиброциты функционируют и активируют клетки системы фибробластов для продукции тканеспецифичных коллагена и молекул матрикса, обычно факторов роста и цитокинов. С учетом этих функциональных свойств фибробласт-фиброцит-системы, можно предположить, что индуцированная излучением аккумуляция постмитотических фиброцитов при-

ведет к увеличению синтеза и экстрацеллюлярному отложению коллагена [5, 11–16].

Все обнаруженные нами изменения тонкой кишки у пациентов, проходящих химиолучевое лечение, и после него укладываются в современные теории токсических реакций нормальных тканей на ионизирующее излучение и препараты, используемые в химиотерапии. ЖКТ, являясь одним из наиболее чувствительных к такому воздействию органов, до последнего времени оценивался не в полном объеме, что было связано с техническими трудностями в диагностике его патологии, но благодаря методике капсульной эндоскопии появилась возможность восполнить этот недостаток. Система позволяет при достаточно простой подготовке визуализировать патологию тонкой кишки, не принося серьезных неудобств пациенту.

Выводы

1. Видеокапсульная эндоскопия позволяет выявлять широкий спектр патологических процессов в тонкой кишке.

2. Клинической особенностью поражений ЖКТ во время химиолучевого лечения является повышенная частота бессимптомных поражений слизистой оболочки — 58% от общего числа наблюдений.

3. Наиболее распространенная патология тонкой кишки, встречающаяся в процессе химиолучевого лечения, — наличие скрытого эрозивного процесса с кровотечением.

4. Ранней реакцией на проводимую химио- и лучевую терапию со стороны тонкой кишки является воспаление с отеком ворсин.

5. В отдаленные сроки после лечения в облученных участках тонкой кишки возможно возникновение бессимптомных стриктур (7,7% случаев), потенциально опасных в плане развития острой кишечной непроходимости.

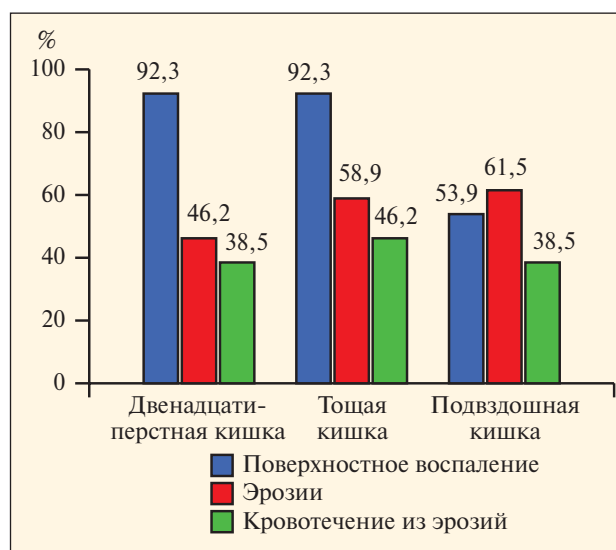


Рис. 5. Соотношение частоты развития поверхностного воспаления, эрозий и кровотечения из них по отделам тонкой кишки

Л и т е р а т у р а

1. Mauch P.V., Armitage J.D., Diehl V. et al. Hodgkin's disease. Philadelphia, 1999.
2. Логинов А.С., Васильев Ю.В., Парфенов Д.А. Особенности эндоскопического исследования при поражениях тощей и подвздошной кишки. Рос гастроэнтерол журн 2000;(2):10—2.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982.
4. Anno G.H., Daum S.J., Withers H.R. et al. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0,5—30 Gy. Health Physics 1989;56(6):821—38.
5. Rodemann H.P., Blaese M.A. Responses of normal cells to ionizing radiation. Sem Radiat Oncol 2007;17(2):81—8.
6. Pena L.A., Fuks Z., Kolesnick R.N. Stress-induced apoptosis and the sphingomyelin pathway. Biochem Pharmacol 1997;53:615—21.
7. Pena L.A., Fuks Z., Kolesnick R.N. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: Protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. Cancer Res 2000;60:321—7.
8. Morris G.M., Coderre J.A., Bywaters A. et al. Boron neutron capture irradiation of the rat spinal cord: Histopathological evidence of a vascular-mediated pathogenesis. Radiat Res 1996;146:313—20.
9. Fajardo L.F., Bathrong M., Anderson R.E. Radiation Pathology. N Y: Oxford University Press, 2001.
10. Jaenke R.S., Robbins M.E., Bywaters T. et al. Capillary endothelium: Target site of renal radiation injury. Lab Invest 1993;68:396—405.
11. Dimitrievich G.S., Fischer-Dzoga K., Griem M.L. Radiosensitivity of vascular tissue: I-Differential radiosensitivity of capillaries: A quantitative in vivo study. Radiat Res 1984;99:511—35.
12. Tada H., Ogushi F., Tani K. et al. Increased binding of chemotactic capacities of PDGF-BB on fibroblasts in radiation pneumonitis. Radiat Res 2003;159:805—11.
13. Rodemann H.P., Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 1995;35:83—90.
14. Rubin P., Finkelstein J., Schapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:93—101.
15. Rodemann H.P., Peterson H.P., Schwenke K. et al. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. Scanning Microsc 1992;5:1135—43.
16. Rodemann H.P., Binder A., Burger A. et al. The underlying cellular mechanism of fibrosis. Kidney 1996;49:32—6.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ПРОТОКОЛЕ ALL-MB-2002

Н.В. Мигаль, А.С. Шмаргун, О.В. Алейникова

ГУ Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контакты: Наталья Владимировна Мигаль migaldanuta1@yandex.ru

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ лечения по протоколу ALL-MB-2002 между двумя группами детей с острым лимфобластным лейкозом — ОЛЛ ($n=53$) в зависимости от применения препаратов внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) с целью профилактики инфекционных осложнений. Показано, что фактическая стоимость протокола в группе детей с использованием ВВИГ в 1,5 раза ниже ($p<0,001$). Удешевление стоимости медикаментозного лечения в данной группе произошло за счет сокращения расходов на терапию осложнений, $p<0,001$. Укорочение вынужденных перерывов на протоколе ALL-MB-2002 в группе пациентов с использованием ВВИГ привело к резкому уменьшению стоимости госпитализаций (койко-дней) в стационаре круглосуточного пребывания ($p<0,001$). Применение данных препаратов экономически выгоднее за счет уменьшения коэффициента стоимость/эффективность почти в 2 раза и увеличения количества дополнительных лет жизни у пациентов с ОЛЛ в 1,4 раза.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, фармакоэкономический анализ, внутривенный иммуноглобулин

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ACCORDING TO ALL-MB-2002 PROTOCOL

N.V. Migal, A.S. Shmargun, O.V. Aleinikova

Republic Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus

Comparative pharmacoeconomic analysis of treatment according to ALL-MB-2002 protocol between two groups of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) ($n=53$) depending on use of intravenous immunoglobulin (IVIG) aiming to infectious complications preventing was conducted. It is shown, that actual protocol cost in group of children treating with IVIG in 1,5 times low ($p<0,001$). Price reduction of medicamentous treatment in this group of patients occur due to reduction of complications treatment cost, $p<0,001$. Decreasing time of treatment interruptions in group of patients with IVIG result in severe reduction of hospitalization cost ($p<0,001$). Application of this drug is more economic because of almost in 2 times reduction cost/efficiency ratio and 1,4 times increasing of additional years of life in ALL patients.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, pharmacoeconomic analysis, intravenous immunoglobulin