

УДК 616.34/.35-006.6:615.37

V. S. Ananyev, V. M. Kulushev, O. V. Korotkova, N. Yu. Zalit, E. V. Vardapetian

THE IMMUNOLOGICAL CORRECTION OF PATIENTS WITH COL- ORECTAL CANCER AFTER TREATING WITH GALAVIT

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

The article covers the results of surgical treating 83 patients with colorectal cancer admitted to the Proctology Department RCRS RAMS. The patients were shared between two groups: group 1 underwent a scheme-based immunotherapy by Galavit; group-2 was control group. A good tolerability of the drug was demonstrated and the immune-modeling effect produced by the drug on the immune-status parameters was detected in the patients of group 1 versus the controls. A reliable lower postoperative inflammatory complications in the patients, received Galavit were registered.

Key words: colorectal cancer, galavit, postopertative complications.

B. C. Ананьев, В. М. Кулушев, О. В. Короткова, Н. Ю. Залит, Е. В. Вардапетян

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ГАЛАВИТ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты хирургического лечения 83 больных колоректальным раком в отделении проктологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Были сформированы 2 группы пациентов. Больным 1-й группы проведена иммунотерапия препаратом Галавит по схеме, пациенты 2-й группы служили контролем. Показана хорошая переносимость препарата. Выявлено его иммуномодулирующее действие на показатели иммунного статуса пациентов 1-й группы по сравнению с контролем. Отмечено достоверное снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений у больных, получавших в комплексном лечении препарат Галавит.

Ключевые слова: колоректальный рак, Галавит, послеоперационные осложнения.

В последние годы во всех экономически развитых странах мира, в том числе и в нашей стране, растет заболеваемость раком толстой кишки. Ежегодно в мире регистрируются более 600 тыс. вновь заболевших, а накопленный контингент составляет более 3,5 млн. человек. В России рак толстой кишки занимает 3-е место среди всех онкологических заболеваний. При этом частота рака ободочной кишки составляет 11,6 среди мужчин и 9,2 среди женщин на 100 тыс. взрослого населения. Наибольшая заболеваемость отмечена у жителей Северо-Западного региона страны, наименьшая — в Восточных областях России. Чаще всего рак толстой кишки выявляется у лиц старше 50 лет, а 50 % пациентов составляют лица старше 60 лет. В известной мере этот факт обусловлен увеличением численности лиц пожилого и старческого возраста, преимущественно поражаемых злокачественными новообразованиями. Характерно и то, что в последние годы

наблюдается четкая перемена соотношения заболеваемости основными формами рака желудочно-кишечного тракта: рост заболеваемости колоректальным раком и снижение заболеваемости раком желудка. Так в 1990 г. в России число заболевших колоректальным раком было на 36,6 % меньше, чем больных раком желудка. В 1995 г. эта разница сократилась до 21,6 %. В 2000 г. число заболевших колоректальным раком превысило число заболевших раком желудка на 1,9 %. В Москве за последние 15 лет рак толстой кишки возрос с 10,2 до 17,2 на 100 тыс. взрослого населения. Более того, фактически в ближайшие годы рак толстой кишки в России будет ведущим среди опухолей желудочно-кишечного тракта, как это наблюдается в настоящее время в большинстве развитых стран мира. С 1998 г. в США колоректальный рак вышел на 1-е место, а в Европе на 2-е место после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин. Высокими

также остаются показатели смертности от колоректального рака. В мире ежегодно регистрируют более 440000 смертей, обусловленных раком ободочной и прямой кишки. В России смертность от колоректального рака занимает 3-е место в структуре смертности от всех злокачественных новообразований.

Лечение колоректального рака комплексное, индивидуальное для каждого больного в зависимости от степени распространения опухоли, локализации новообразования, общего состояния и наличия осложнений опухолевого процесса.

В традиционной схеме лечения колоректального рака применяются следующие виды лечения [7; 8]: комбинированное и хирургическое, включающие в себя предоперационную дистанционную гамма-терапию с последующей операцией. В зависимости от степени распространения опухолевого процесса больным выполняются радикальные хирургические вмешательства, симптоматические (дренирующие) в виде разгрузочных стом для восстановления пассажа кишечного содержимого и паллиативные хирургические вмешательства, сопряженные с удалением первичной опухоли при наличии неудаляемых отдаленных метастазов и направленные на предупреждение развития в послеоперационном периоде таких осложнений, как кровотечение из распадающейся опухоли, перфорации, кишечной непроходимости и выделения раздражающих ткани продуктов распада опухоли, что улучшает качество жизни запущенных онкологических больных и создает реальные предпосылки для проведения различных схем и режимов химиотерапевтического лечения.

Основным видом лечения больных колоректальным раком все же является хирургический метод. Многие исследователи, изучающие отдаленные и непосредственные результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой и ободочной кишки, отмечают высокую частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, а также обусловленную этими осложнениями послеоперационную летальность.

Факторами, оказывающими неблагоприятное влияние на течение послеоперационного периода, являются различной степени выраженности метаболические и иммунологические нарушения, обусловленные как значительной степенью распространения опухолевого процесса, так и различными его осложнениями, наиболее частые из которых обтурационная кишечная непроходимость и перифокальное воспаление. Частота подобных осложнений колеблется от 28 % до 56 %. Само хирургическое вмешательство является достаточно мощным стрессорным воздействием на организм больного, влияя на показатели гуморального и клеточного иммунитета и, естественно, на частоту послеоперационных осложнений воспалительной природы, ухудшая непосредственные результаты лечения. По мнению Т. И. Гришиной [2], практически при всех хирургических вмешательствах страдают основные компоненты иммунитета: Т-лимфоциты, фагоци-

тарные клетки, содержание и соотношение антител, система цитокинов. По мнению некоторых авторов [1], в 1-е сутки после операции уменьшается в крови содержание общего числа Т-лимфоцитов ($CD3^+$). Т. И. Гришина [2] отмечает, что соотношение $CD3^+ CD4^+$ и $CD3^+ CD8^+$ субпопуляций Т-клеток чаще всего не изменяется. При этом в ряде случаев при операциях у онкологических больных наблюдалось, напротив, увеличение числа Т-лимфоцитов.

Активное использование иммуномодуляторов началось еще в 70-е гг., когда было показано, что целый ряд различных препаратов способствует восстановлению иммунологических показателей пациентов. В последние годы активизировались поиски и создание новых иммуномордулирующих субстанций и созданных на их основе препаратов, направленных на усиление способности организма больного переносить агрессивное противоопухолевое лечение. Как отмечают многие исследователи, обычно иммуномодуляторы не проявляют прямого противоопухолевого и антиметастатического воздействия. Важную роль в неспецифическом иммунном ответе играют нейтрофилы, моноциты, макрофаги, высвобождающие медиаторы воспаления после контакта с микроорганизмами, что приводит к активации ряда гуморальных систем защиты и в дальнейшем к включению адаптивной реакции лимфоцитов, то есть формированию специфического иммунного ответа.

Использование препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, возможно на разных этапах лечения больного колоректальным раком. Принимая во внимание развитие вторичной иммунной недостаточности, обусловленной наличием в организме больного злокачественной опухоли, целесообразно применение иммунокорректоров с целью профилактики осложнений в до- и послеоперационном периоде. Длительность корректирующей терапии с применением иммунокорректоров (особенно у больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта) не должна ограничиваться только периодом пребывания больного в стационаре [3; 9; 10].

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности отечественного иммуномодулирующего противовоспалительного препарата Галавит в комплексном лечении больных колоректальным раком.

Галавит — отечественный препарат — представляет собой 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталин-1,4-диона натриевую соль. В зависимости от способа и дозировок он способен как супрессировать избыточные проявления иммунного воспаления, так и повышать иммунную реакцию при недостаточной ее активности [2; 5; 8]. Предшествующие исследования установили, что препарат Галавит способен регулировать синтез цитокинов макрофагами; стимулировать фагоцитарную активность нейтрофилов при ее исходном дефиците; регулировать пролиферативную функцию Т-лимфоцитов и стимулировать активность натуральных киллеров.

Эффективность противовоспалительной терапии обусловлена способностью препарата уменьшать синтез TNF-фактора, ИЛ-1 и других цитокинов и острофазных белков гиперактивированных макрофагов [2; 4; 5]. Это достигается путем ингибирования макрофагами синтеза РНК, ДНК, цитокинов (на 6–8 ч) и одновременным усилением микрооцидной системы гранулоцитов, что предотвращает развитие патологического процесса. Препарат ингибирует гиперактивность макрофагов в легкой обратимой форме, оказывая ингибирующий эффект только на время применения. Галавит усиливает фагоцитоз и повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям, оказывает протективное действие на проявление токсемии, способствует противомикробной защите [4; 5]. По мнению Т. И. Гришиной [2], Р. М. Хаитова [7], выраженное противовоспалительное действие препарата весьма выгодно отличает его от стимуляторов иммунитета с частыми провоспалительными осложнениями и, с другой стороны, от нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов с их многочисленными побочными эффектами.

Использование Галавита в курсовой дозе при комплексной терапии различных заболеваний, требующих включения иммуномодулирующей терапии, показало абсолютное отсутствие местных и общих побочных эффектов, а также аллергических реакций при его применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов лечения 83 больных раком толстой кишки, находившихся на лечении в клинике проктологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Контрольную группу составили 80 пациентов с различной локализацией колоректального рака. Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по возрастному показателю и характеру основной патологии.

Характер оперативного вмешательства определялся локализацией злокачественной опухоли и степенью распространения опухолевого процесса (табл. 1). В зависимости от степени распространения опухолевого процесса больным исследуемой группы проводилось либо комбинированное (с использованием предоперационной дистанционной гамма-терапии), либо чисто хирургическое (при наличии отдаленных метастазов) лечение.

Всем больным во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде проводилась плановая антибактериальная терапия по принятым в отделении методикам, инфузионно-трансфузионная терапия, вводились антикоагулянты и обезболивающие препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что степень иммунодепрессии была более выраженной у больных с распространенным опухолевым процессом, что оказывало непосредственное влияние

Таблица 1

Характер оперативного вмешательства при раке толстой кишки

Характер оперативного вмешательства	+ ГАЛАВИТ (83 больных)		КОНТРОЛЬ (80 больных)	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Экстирпация прямой кишки	16	19,3	18	23,7
Брюшно-анальная резекция	13	15,7	14	17,5
Чрезбрюшная резекция	11	13,3	7	8,75
Гемиколэктомия справа	14	16,8	14	17,5
Гемиколэктомия слева	12	14,5	11	13,8
Резекция сигмовидной кишки	13	15,7	10	12,5
Операция Гартмана	4	4,7	6	7,5
Всего:	83	100,0	80	100,0

на частоту и характер послеоперационной раневой инфекции.

Галавит в исследуемой группе больных раком толстой кишки применяли в пред- и послеоперационном периоде в дозе 0,1 г внутримышечно ежедневно. Продолжительность лечения составляла 18–25 дней. Наряду с общеклиническими методами и методиками больным проводились исследования гуморального и клеточного иммунитета, по показаниям микробиологические исследования. Динамика иммунологических показателей у больных исследуемой группы, изученная до и после применения Галавита, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Показатели иммунограммы у больных РТК при использовании Галавита

Показатель	Здоровые доноры	До лечения Галавитом	После лечения Галавитом
Лейкоциты	5800–10000	6950	7250
Лимфоциты, %	19–37	26,7	24,6
Лимфоциты, абс.	1200–3000	1479,8	1637,4
CD3+ (Т-лимфоциты), %	60–75	62,7	64,5
CD 4+ (Т-хелп/инд), %	35–46	31,8	38,5
CD 5+ (Т-лимфоциты), %	60–80	67,6	68,4
CD 8+ (Т-супр/цит), %	25–30	26,1	25,8
CD 7+ (Т-лимф, NK), %	60–80	61,6	69,2
CD20+ (В-лимфоциты), %	5–15	7,8	13,4
CD38+ (актив. лимф.), %	24–40	28,1	39,5
CD16+ (NK-клетки), %	10–20	27,0	18,0
CD 25+ (рецептор ИЛ2), %	0–5	0,73	0,96
CD 50+ (мол. адгез.), %	85–100	94,4	93,9
Показатели гуморального иммунитета			
IgA, мг/мл	2,05–0,01	2,0	2,8
IgM, мг/мл	1,33–0,01	1,0	1,2
IgG, мг/мл	12,8–0,12	11,3	12,3

Эффективность профилактической терапии Галавитом оценивали в послеоперационном периоде перед выпиской больных из стационара. Анализ клинического течения заболевания в группе больных, которым в до- и послеоперационном периоде вводился Галавит, показал, что в более ранние сроки лечения (по сравнению с больными контрольной группы) улучшалось общее состояние больных, нормализовалась температур-

ная реакция, в анализах уменьшался палочкоядерный сдвиг формулы крови. При выписке больных из стационара анализ изменений Т-клеточного иммунитета указывал на выраженное иммунокорригирующее действие Галавита, заключающееся в достоверном увеличении показателей за счет CD3+, CD4+ клеток. Анализ течения послеоперационного периода у больных колоректальным раком свидетельствует об улучшении непосредственных результатов лечения. Так, частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в группе больных, получавших Галавит, составила 10,8 % по сравнению с 28,8 % в контрольной группе. Характер и частота послеоперационных осложнений воспалительной природы в исследуемой группе больных и в контрольной группе представлены в табл. 3.

Таблица 3

Послеоперационные инфекционные осложнения при раке толстой кишки

Характер осложнений	+Галавит (83 больных)		Контроль (80 больных)	
	абс. число	%	абс. число	%
Раневая инфекция	1	1,2	7	8,7
Абсцесс, флегмона	2	2,4	5	6,2
Послеоперационный перитонит	—	—	1	1,3
Послеоперационная пневмония	1	1,2	3	3,8
Урологические осложнения	5	6,0	7	8,8
Всего	9	10,8	23	28,8

В группе больных раком прямой кишки, подвергнутых брюшно-промежностной экстирпации с тампонадой раны промежности, при динамическом цитологическом исследовании мазков из раны отмечено ускорение репаративных процессов, сокращение сроков гранулирования ран, заживающих вторичным натяжением. Влияние Галавита на течение послеоперационного периода выражалось также в значительном снижении общей интоксикации организма больного, уменьшении болевого синдрома, нормализации температурной реакции.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что при применении Галавита для профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений отмечено полное отсутствие не только местных и общих побочных реакций, но и аллергических проявлений. Наряду с иммуномодулирующими свойствами отмечено выраженное противовоспалительное воздействие препарата, заключающееся в ускорении репаративных процессов в ране, нормализации температурной реакции, более ранней нормализации клинических и биохимических показателей крови.

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать заключение о высокой клинической эффективности и безопасности применения иммуномодулирующего противовоспалительного препа-

рата Галавит в комплексном лечении ранних послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные являются предварительными, но они обнадеживают. Детальный анализ возможен при более многочисленном и продолжительном исследовании.
2. Анализ течения послеоперационного периода показал благотворное влияние Галавита на частоту и тяжесть послеоперационных инфекционных осложнений.
3. Благоприятное воздействие иммунокоррекции отмечено как в более быстрой нормализации общего состояния больных, так и в данных лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винницкий Л. И., Бунатян К. А., Инвяева Е. В. Галавит в лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Тезисы докл. — М., 2002. — С. 84.
2. Гришина Т. И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах // Андрология и генитальная хирургия. — 2000. — № 2. — С. 35–38.
3. Галактионов В. Г. Иммунитет к опухолям / Иммунология. — М.: Изд-во Московского государственного университета, 1998. — С. 348.
4. Добрица В. П., Ботерашвили Н. М., Добрица Е. В. Современные иммуномодуляторы для практического применения. — СПб: Политехника, 2001. — 200 с.
5. Донцов В. И., Подколзин А. А. Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом // Ежегодник Национального геронтологического центра — 2001. — Вып. 4 — С. 70–80.
6. Трапезников Н. Н., Шайн А. А. Онкология. — М.: Медицина, 1992. — 400 с.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // Анналы хирургической гепатологии. — 1990. — т.3, №2. — С.100–110.
8. Черенков В. Г. Клиническая онкология. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — 384 с.
9. Якубовская Р. И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. — 2000. — № 6. — С. 42.
10. Ярилин А. А. Патология иммунной системы / Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 440–486.

Поступила 25.04.2006.