

УДК 615.277.3: 616-08-06:612.017:616-053

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ПОЛИОКСИДОНИЙ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

© 2007 г. Ю.С. Сидоренко, Е.Ю. Златник, Ю.Ю. Козель, С.А. Кузнецов, Г.И. Загора

Usage of immunomodulator polyoxidonium allows to reduce the rate and the degree of leucopenia, to improve immune parameters, thus decreasing the rate and the degree of infectious complications during antitumour treatment.

Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями в развитых странах медленно, но неуклонно растет, составляя 13–15 заболевших на 100 тыс. детского населения [1]. Подавляющее большинство опухолей, наблюдаемых в детском возрасте, высокочувствительны к действию цитостатиков, поэтому, несмотря на распространенность процесса, имеется реальная возможность выздоровления детей. Необходимо отметить, что схемы современной противоопухолевой терапии у детей являются достаточно агрессивными программами лечения, сопровождающимися миелодепрессивными реакциями. Длительная, многокурсовая, дозоинтенсивная полихимиотерапия вызывает угнетение иммунобиологического надзора, развитие вторичной иммунной недостаточности с присоединением вирусных бактериальных и грибковых инфекций.

Основными направлениями в решении проблем предупреждения развития иммунной недостаточности у пациентов при проведении ПХТ является введение химиопрепаратов на аутокрови и проведение иммунокоррекции иммуностимулирующими препаратами. При применении аутогемохимиотерапии (АГХТ) уменьшается количество и тяжесть побочных токсических реакций, кроме того, АГХТ обладает иммуномодулирующим действием [2–4].

Перспективным направлением в профилактике иммунной недостаточности и развитии инфекционных осложнений на фоне противоопухолевой химиотерапии является применение отечественного препарата полиоксидоний, который с успехом применяется в сопроводительной терапии химиолучевого лечения различных онкологических заболеваний (рак молочной железы, толстой кишки, гортани, прямой кишки). Полиоксидоний не оказывает влияние на клиническое течение и прогноз самого заболевания, однако улучшает переносимость химиотерапии, нормализует лабораторные показатели, восстанавливаются показатели иммунного статуса больного [5, 6].

Вышеприведенные данные свидетельствуют об актуальности научных исследований в целях совершенствования методик проведения химиотерапии с использованием биологических сред и иммунокорректирующих препаратов, в частности, полиоксидония.

Целью данной работы было исследование иммунного статуса детей с солидными злокачественными новообразованиями на фоне противоопухолевой химиотерапии и оценка эффективности применения ау-

тогемохимиотерапии с иммунокорректирующей терапией полиоксидонием в профилактике инфекционных осложнений химиотерапии и угнетении иммунного статуса больного.

Материалы и методы

Клиническим материалом для исследования явились данные 40 детей и подростков в возрасте от 6 до 21 года, проходивших лечение в отделении детской онкологии РНИОИ по поводу солидных злокачественных новообразований за период с 2002 по 2006 г. Больные были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 20 детей, которым проводилась системная полихимиотерапия, из которых у 15 больных СПХТ проведена на этапе индукционного лечения (52 курса), у 14 – на этапе консолидирующего лечения (55 курсов). В основную группу включены больные, которые наряду с аутогемохимиотерапией (АГХТ) получали в качестве сопроводительной терапии полиоксидоний. Всего индукционных курсов АГХТ с полиоксидонием проведено 14 больным (58 курсов) и на этапе консолидирующей терапии 16 больным (54 курса). Полиоксидоний назначали из расчета 0,15 мг/кг после курса полихимиотерапии в течение 5 дней внутримышечно. Структура злокачественных опухолей в исследуемых группах представлена на рис. 1. Всем больным лечение проводилось по стандартным схемам полихимиотерапии для каждого конкретного вида опухоли.

Оценку характера и тяжести побочных токсических реакций индукционной и консолидирующей терапии проводили после каждого курса по критериям токсичности, предложенным Европейским обществом онкологов-педиатров.

В нашем исследовании мы учитывали выраженные степени (III–IV) различных токсических проявлений и побочных реакций.

Для оценки иммунного статуса и состояния иммунокомпетентных клеток при различных солидных опухолях у детей и подростков как при первичном поступлении, так и в процессе комплексного лечения и после его окончания. Для изучения состояния Т- и В-лимфоцитов проводили их выделение из периферической крови по А. Воуи (1968) в градиенте верографина (плотность 1,077–1,078) с последующим отмыванием средой 199. Количественное содержание Т- и В-лимфоцитов в различных субпопуляциях



Рис. 1. Распределение больных в контрольной (а) и основной (б) группах, %

(CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD16+, CD20+) исследовали в непрямом иммунофлуоресцентном тесте с моноклональными антителами фирмы «Сорбент» [7, 8]. Учет проводили с помощью микроскопа ЛЮМАМ И-3 путем подсчета процента клеток с мембранной флуоресценцией. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) вычисляли по формуле $CD4+/CD8+$.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе из 107 курсов анемией III степени осложнились 13 курсов системной ПХТ (12,1 %), IV степени – 3 курса (2,8 %), с целью купирования которой вводился эритропоэтин после 6 курсов (5,6 %). Лейкопения III степени зарегистрирована после 30 курсов (28 %) системной ПХТ, IV степени – после 15 курсов (12,2 %). С целью купирования лейкопении после 28 курсов (26,2 %) вводили колониестимулирующий фактор (КСФ) – граноцит, нейпоген. В 13 случаях (12,2 %) на фоне лейкопении наблюдалась фебрильная нейтропения. Осложнения бактериальной природы (поражение кожи, пневмонии, цистит) на фоне проведения системной полихимиотерапии отмечены после 6 курсов (5,6 %), грибковые поражения – после 4 (3,7 %) системной ПХТ. Острые вирусные инфекции, которые были представлены острой респираторно-вирусной инфекцией и герпетической инфекцией, наблюдались в 26 случаях (24,3 %): 18 (16,8 %) и 8 (7,5 %).

В основной группе, где применялась АГХИТ, анемия III степени отмечалась на 2 курсах у одного пациента (1,8 %), IV степени – на 2 курсах у одной пациентки (1,8 %).

Лейкопенией III степени в основной группе осложнилось 10 курсов АГХИТ (8,9 %), лейкопения IV степени зарегистрирована после 2 курсов АГХИТ (1,8 %). При всех курсах, осложнившихся лейкопенией IV степени, и при 6 курсах, осложнившихся лейкопенией III степени (14,3 %), вводились КСФ (нейпоген, грано-

цит, грасальва). Фебрильная нейтропения отмечалась у одной пациентки после 2 курсов (1,8 %) АГХИТ с применением иммунокоррекции. Осложнения бактериальной природы отмечены после 2 курсов АГХИТ (1,8 %), которые проявлялись стафилококковой инфекцией кожных покровов. Острая респираторная вирусная инфекция наблюдалась на 11 курсах АГХИТ (9,8 %), герпетическая инфекция отмечалась после 3 курсов (2,7 %). Соотношение гематологических и инфекционных осложнений в исследуемых группах представлено на рис. 2.

Нами проведена оценка развернутого иммунного статуса больных после проведенной химиотерапии на 10–14-й день от начала курса, т.е. в момент развития максимальной миелосупрессии, в контрольной группе и в основной группе. В контрольной группе, где больные проходили системную полихимиотерапию, отмечено угнетение иммунного статуса по Т-клеточному звену – достоверно снижаются уровни CD2, CD3, CD4. При изучении абсолютных значений количества иммунокомпетентных клеток выявлено достоверное снижение их количества по сравнению с исходным уровнем, что обусловлено развитием миелосупрессии после курса системной полихимиотерапии. В основной группе, где больные проходили аутогемотерапию с иммунокоррекцией полиоксидином, также отмечено угнетение иммунного статуса по Т-клеточному звену – CD2, CD3, CD4. Однако по сравнению с контрольной группой отмечается положительная динамика (таблица). При изучении абсолютных значений количества иммунокомпетентных клеток в основной группе выявлено достоверное улучшение показателей их количества по сравнению с контрольной группой, что обусловлено менее выраженной миелосупрессией в основной группе. В основной группе отмечается повышение уровня иммунорегуляторного индекса по сравнению с контрольной.

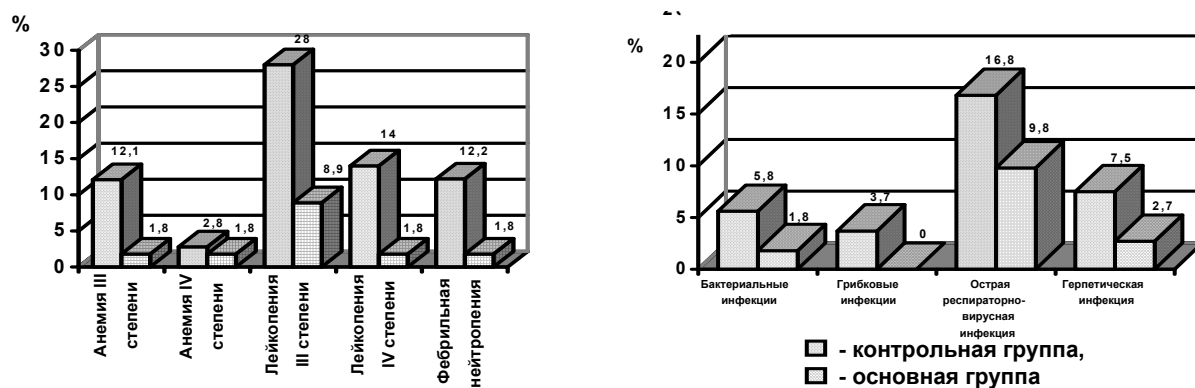


Рис. 2. Соотношение гематологических (а) и инфекционных (б) осложнений на фоне ПХТ в исследуемых группах.

Также обращает на себя внимание более высокий показатель индекса стимуляции нейтрофилов, что объясняется прямым действием полиоксидония на макрофагальное звено иммунитета. В таблице не приводятся показатели иммуноглобулинов, так как нами не было отмечено достоверных отличий в их уровне ни в контрольной, ни в основной группе.

Из вышеизложенного следует, что использование в качестве сопроводительной терапии препарата полиоксидоний при лечении детей с солидными злокачественными опухолями позволяет снизить частоту и тяжесть лейкопении, улучшить показатели иммунитета, что приводит к снижению частоты и тяжести инфекционных осложнений при проведении противоопухолевого лечения.

Относительные и абсолютные иммунологические показатели детей и подростков с солидными опухолями на фоне СПХТ и АГХИТ

Субпопуляция		СПХТ		АГХИТ	
		До курса	После курса	До курса	После курса
CD2	%	51,9±0,87	48,4±0,63	53,6±0,98	55,1±0,69
	абс.	0,93±0,06	0,49±0,063	0,95±0,04	0,62±0,05
CD3	%	35,6±0,76	33,4±0,65	37,6±0,88	39,2±0,77
	абс.	0,64±0,06	0,34±0,04	0,67±0,03	0,45±0,02
CD20	%	15,3±0,42	15,5±0,39	17,3±0,38	17,8±0,32
	абс.	0,27±0,04	0,15±0,02	0,28±0,02	0,19±0,02
CD4	%	26,6±1,0	23,4±0,8	30,1±0,9	32,5±0,96
	абс.	0,48±0,04	0,23±0,03	0,56±0,025	0,34±0,03
CD8	%	26,4±0,35	27,3±0,44	25,6±0,53	24,6±0,44
	абс.	0,47±0,024	0,27±0,033	0,5±0,03	0,27±0,04
CD16	%	15±0,6	14,9±0,57	15,0±0,55	15,9±0,5
	абс.	0,26±0,01	0,15±0,015	0,27±0,015	0,17±0,016
CD25	%	9,5±0,21	8,2±0,19	8,4±0,35	8,7±0,31
	абс.	0,17±0,012	0,08±0,011	0,18±0,012	0,09±0,01
CD4/CD8		1	0,85	1,17	1,32
Индекс стим. нейтрофилов		1,2	0,89	1,3	1,4

Литература

- Дурнов Л.А., Бондарь И.В., Валентий Л.В. // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2001. № 9. С. 24–27.
- Владимирова Л.Ю. Неoadьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпителиамина в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.
- Нестерова Ю.А. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении солидных злокачественных новообразований у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2005.
- Сидоренко Ю.С. Способ лечения рака. А.С. № 940379 СССР. 1982
- Лусс Л.В. Применение полиоксидония у онкологических больных. М., 2005. С. 45.
- Мазнюк Л.В. и др. // Использование полиоксидония в онкологии. М., 2005. С. 22–25.
- Фримель Х. Иммунологические методы. М., 1987.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. // Экологическая иммунология. М., 1995.