

ОБОСНОВАНИЕ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Л.Н. Петрова

ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер
Минздравсоцразвития Чувашской Республики

Петрова Лариса Николаевна,
зам. главного врача по медицинской части ГУЗ РКОД МЗ и СР ЧР,
428000, Россия, Чувашская Республика,
г. Чебоксары, ул. Гладкова, 23,
тел. 8 (352) 56-11-20,
e-mail: seagull27@mail.ru

Рассмотрено влияние имунофана на эффективность химиотерапии и продолжительность ремиссии, снижение токсичности химиотерапии. Проведена оценка влияния имунофана на уровень биогенных аминов периферической крови. У больных с распространенными формами злокачественных новообразований, получавших химиотерапию с имунофаном, реже выявлялась лейкопения всех степеней, удлинялись достигнутые ремиссии, повышалась эффективность лечения. Отмечено, что химиотерапия влияет на биоаминную обеспеченность структур периферической крови. Наблюдалось увеличение биоаминов с супрессирующим действием на иммунную систему. В группе больных, получавших сочетанную терапию, это проявлялось в меньшей степени. В результате отмечено положительное влияние имунофана при проведении химиотерапии больным с распространенными формами злокачественных новообразований.

Ключевые слова: химиотерапия, имунофан, биогенные амины.

BASIS AND PERFECT ACCOMPANE THERAPY IN A PATIENTS WITH ADVANCED FORM ONCOLOGY DISEASE

L.N. Petrova

Clinical oncology dispensary, Chuvash Republic

The impact of imunofane on the efficacy of chemotherapy, duration of remission and on the decreasing of chemotherapy toxyty. The assessment of imunofane influence on the level of biogenic amines in peripheral blood was carried out. It was observed the decreasing of all the degrees of leukopenia at patients with advanced form oncology disease that were taken chemotherapy with the imunofan at the background that caused the increasing of the chemotherapy efficacy. Chemotherapy influences on bioamine supply of peripheral blood structures. Increase of bioamines with suppressing effect on immune system was observed. In the group of patients with combined therapy it was less obvious. As a result, positive effect of imunofane on patients while chemotherapy was recorded.

The key words: chemotherapy, imunofane, biogenic amines.

Введение

Онкологическая патология занимает второе место среди причин смерти людей. Абсолютное число ежегодно заболевших злокачественными опухолями в нашей стране составляет около полумиллиона человек [18].

В настоящее время применение лекарственной терапии оправдано у 65% онкологических больных. Показаниями к ее использованию является как первично распространенный процесс, так и развитие рецидива болезни после локальных методов лечения [5,22]. Несмотря на значительные достижения в области химиотерапии злокачественных опухолей инфекции, возникающие на фоне вызванной цитостатиками нейтропении, остаются одной из основных причин смерти онкологических больных [6,23].

Одним из путей повышения эффективности лечения онкологических и других заболеваний химиотерапевтическими препаратами является их комбинирование с иммуномодуляторами [12].

Поддержание адекватного иммунного статуса при химио- и лучевой терапии опухолей является важнейшей клинической проблемой, однако до настоящего времени остается недостаточно изученной. Адекватная коррекция нарушений в иммунной системе пациента возможна лишь при знании их патогенеза [7,16,17]. Всестороннее исследование влияния иммуностимулирующих препаратов на органы иммунной системы, особенно на тканевом уровне, необходимо для избирательного целенаправленного воздействия на нарушенные гистофизиологические процессы, что, в свою очередь, является обязательным условием успешной иммуномодуляции, иммунотерапии и иммунореабилитации [7,15,16].

Цель исследования

Изучить влияние имунофана на эффективность химиотерапии и продолжительность ремиссии у больных с онкологической патологией.

Материалы и методы

Проведено исследование 132 пациентов, 10 из которых были практически здоровые люди (конт-

рольная группа) и 122 - онкологические больные с разной локализацией процесса: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественные опухоли головы и шеи. В зависимости от проводимого лечения, больные были разделены на две группы: 60 человек получали только химиотерапию (группа Х) (21 пациентка - с раком молочной железы, 11 больных - с немелкоклеточным раком легкого, 18 - с мелкоклеточным раком легкого, 10 - с опухолями головы и шеи), 62 - химиотерапию на фоне введения имунофана (группа Х+И) (21 пациентка с раком молочной железы, 11 больных с немелкоклеточным раком легкого, 20 - с мелкоклеточным раком легкого, 10 - со злокачественными опухолями головы и шеи). Общее состояние по критериям ВОЗ в среднем в группе Х было 1,6; в группе Х+И - 1,6. Возраст больных - от 28 до 79 лет. Средний возраст исследуемых составил в группе Х 55,3 года, в группе Х+И - 55,5 лет, в контрольной группе - 49 лет. В исследование вошли 71 мужчина и 61 женщина. Все женщины, входящие в исследование, находились в менопаузе (возрастной или посткастрационной).

У всех больных, вошедших в исследование, морфологически диагноз был верифицирован. Иммуногистохимические исследования проведены 65% больным раком молочной железы. Положительные рецепторы эстрадиола и прогестерона в опухоли молочной железы встречались в 25% случаев в группе Х и в 18% случаев - в группе Х+И. Больные с высоким уровнем экспрессии Her - 2/neu в исследование не включались.

На момент включения больных в настоящее исследование у пациентов был диагностирован местнораспространенный процесс (Т3-4), метастатическое поражение региональных лимфоузлов (N1-3), определяемые отдаленные метастазы (M1) либо диссеминированный процесс после проведенного ранее оперативного или комбинированного лечения.

Часть больных в анамнезе получала специфическое лечение. В группе Х+И были прооперированы 18% больных, лучевое лечение получили 14% па-

циентов, оперативное лечение с лучевой терапией - 16%. В группе X предшествующая операция была у 22% пациентов, лучевая терапия - у 13%, оперативное лечение с лучевой терапией - у 15% больных.

Больные получали различные курсы химиотерапии (классические для данных нозологий) с включением препаратов платины, антрациклинов, винка-алкалоидов, таксанов, алкилирующих агентов и др. с обязательной предварительной премедикацией, включающей глюкокортикостероиды (дексаметазон 8-12 мг) и противорвотные препараты (антагонисты рецепторов 5НТЗ). При раке молочной железы применялись схемы комбинированной химиотерапии FAC, PA; при немелкоклеточном раке легкого - EP, TC, GP; при мелкоклеточном раке легкого - CAV, TC, IP; при злокачественных опухолях головы и шеи - PF, АСОП+ цисплатин, DP.

У всех больных химиотерапевтическое лечение применялось впервые. Введение имунофана началось за 1-2 дня до начала химиотерапии и продолжалось в течение всего курса лечения по схеме 1,0 в/м через день №10.

Кровь пациентов исследовалась в динамике: непосредственно перед химиотерапией, через 1 день после окончания курса химиотерапии (схемы различных курсов химиотерапии имеют длительность от 1 до 15 дней), через 3 и 4 недели после первого дня введения химиопрепаратов. У здоровых людей кровь бралась дважды с интервалом в 1 неделю для исключения влияния временного фактора на уровень биогенных аминов. Биохимический и иммунологические анализы крови проводили перед каждым курсом химиотерапии.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении результатов лечения у больных обеих групп было отмечено, что пациенты, получающие во время химиотерапии имунофан, имели несколько лучшие непосредственные результаты лечения и более продолжительный период ремиссии.

По сравнению с группой больных, получающих только химиотерапию, положительный эффект лечения в группе химиотерапии на фоне имунофана встречался чаще: у больных раком молочной железы - на 9%, мелкоклеточным раком легкого - на 8%, немелкоклеточным раком легкого - на 9%, опухолями головы и шеи - на 20%. В среднем, частота общего эффекта в группе сочетанной терапии отмечается на 11% чаще.

Увеличение продолжительности ремиссии в группе сочетанной терапии возможно и обусловлено лучшим эффектом лечения этой группы. Продолжительность ремиссии выше у больных, получавших имунофан, на 2 месяца.

Химиотерапевтическое лечение часто осложнялось появлением гематологической токсичности в виде лейкопений различных степеней выраженности. При сравнении результатов наблюдения за обеими группами больных отмечено, что лейкопении 1-2 степени в группе, получающей имунофан, встречаются реже: в среднем в 1,3 раза. Применение имунофана уменьшало частоту лейкопений 3-4

степени у больных, получающих химиотерапию на фоне имунофана, в 2 раза (рис. 1).

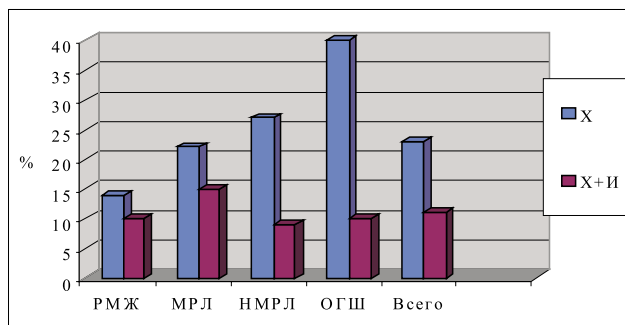


Рис. 1. Частота возникновения лейкопении 3-4 степени у больных, получавших химиотерапию и химиотерапию в сочетании с имунофаном

В группе больных, получавших сочетанную терапию, биохимические показатели печени ухудшались реже (в среднем, в 2,3 раза).

Успех химиотерапевтического лечения во многом зависит от скорости восстановления числа лейкоцитов после введения химиопрепаратов. Одним из условий начала очередного курса химиотерапии является число лейкоцитов не менее $4 \times 10^9/\text{л}$.

Через 3 недели после введения химиопрепаратов нормальный уровень лейкоцитов чаще отмечался в группе, получающей имунофан: у больных раком молочной железы - на 14%, мелкоклеточным раком легкого - на 23%, немелкоклеточным раком легкого - на 27%, опухолями головы и шеи - на 20%, в среднем - на 20% (рис. 2).

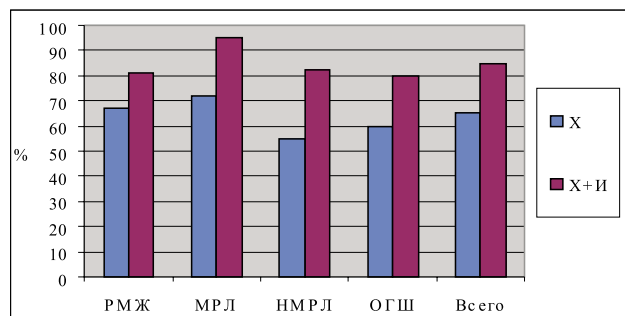


Рис. 2. Влияние имунофана на восстановление числа лейкоцитов через 3 недели после химиотерапевтического лечения

Через 4 недели после введения химиопрепаратов количество больных с нормальным уровнем лейкоцитов в периферической крови увеличивалось. Разница между количеством больных с уровнем лейкоцитов более $4 \times 10^9/\text{л}$ в исследуемых группах стирается, хотя больных с нормальным уровнем лейкоцитов в периферической крови насчитывается больше в группе сочетанной терапии на 7%.

Одним из гематологических видов токсичности химиотерапии является лимфопения. Лимфопения тяжелой степени зарегистрирована у трех пациентов из группы X, что составило 5%. В группе, получающей химиотерапию на фоне имунофана, тяжелые степени лимфопении не встречались. Лимфопении

1–2 степеней встречались в обеих группах больных, но в группе Х+И их было в 2 раза меньше.

В задачу исследования входило изучение динамики иммунологических показателей в процессе химиотерапии в зависимости от применения иммунофана. Иммунологическое тестирование включало оценку клеточного звена иммунитета. Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов к дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека: CD3, CD5, CD7 (маркеры Т-лимфоцитов), CD4 (маркер хелперов/индукторов), CD8 (маркер супрессорных/цитотоксических Т-лимфоцитов), CD16 (маркер естественных киллеров). Иммунорегуляторный индекс высчитывали по соотношению CD4+ и CD8+ клеток. Выявлена определенная связь между показателем иммунорегуляторного индекса и эффективностью химиотерапии.

При проведении только химиотерапевтического лечения эффективность лечения сильно зависит от уровня иммунорегуляторного индекса (разница в эффективности химиотерапии при низком уровне иммунорегуляторного индекса составляет 15%).

При проведении сочетанной химиотерапии уровень иммунорегуляторного индекса не оказывает существенного влияния на эффективность лечения.

Отмечено, что при низком уровне иммунорегуляторного индекса лечение более эффективно у больных, получающих сочетанную терапию. При нормальных показателях иммунорегуляторного индекса эффективность в обеих группах больных (Х и Х+И) почти одинакова. Можно сделать вывод о том, что при исходно низком уровне иммунорегуляторного индекса в целях повышения эффективности химиотерапии целесообразно включение в лечение препаратов иммуномодулирующего действия (в частности, имунофана).

При хороших показателях иммунорегуляторного индекса применение иммуномодуляторов не обязательно (рис. 3).

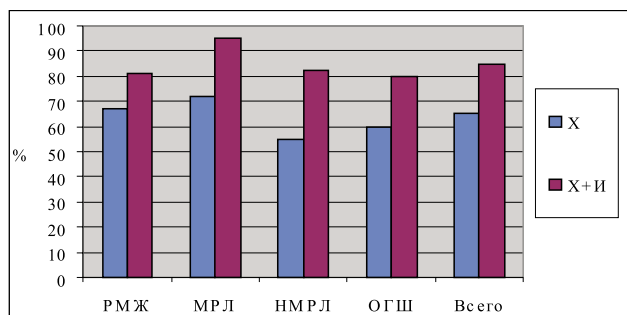


Рис. 3. Роль иммуномодулирующего препарата – имунофан в эффективности химиотерапии при различных уровнях иммунорегуляторного индекса (ИИ)

Проанализированы случаи заболевания больных вирусными инфекциями. Всего вирусными заболеваниями переболело 73% пациентов, получивших только химиотерапию, и 53% больных, получивших химиотерапию в сочетании с имунофа-

ном. Среди них отмечены случаи заболевания ОРВИ, герпесом, которые послужили причиной прекращения или отсрочки курса химиотерапии. Так, ОРВИ чаще болели пациенты из группы, получающей только химиотерапию (в группе Х - 62% больных, Х+И - 45% больных). Проявления инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, отмечено в 1,5 раза чаще у больных, получающих химиотерапию без имунофана. Таким образом, сопутствующие вирусные заболевания при использовании имунофана возникают в 1,4 раза реже.

Биогенные амины исследовались в плазме, лимфоцитах, лейкоцитах и эритроцитах люминесцентно-гистохимическими методами. У здоровых людей эти структуры периферической крови содержат катехоламины, серотонин и гистамин. Именно в таком порядке по нарастанию интенсивности люминесценции располагаются биогенные амины во всех изученных структурах. Кровь у пациентов из группы контроля исследовали дважды. Во временном промежутке (7 дней) отмечались лишь незначительные колебания значений биогенных аминов (разница не достоверна).

Исходный уровень биогенных аминов (серотонина, гистамина, катехоламинов) в структурах периферической крови здоровых людей и онкологических больных различен. Также он отличается среди больных обеих исследуемых групп (Х и Х+И). Наибольшие различия среди исследуемых групп отмечены при измерении уровня серотонина (так, в группе Х первоначальные значения серотонина были выше нормы в лимфоцитах на 28-42% и лейкоцитах - на 23-27% в зависимости от нозологической группы, а в группе Х+И приближались к нормальным значениям). Исходно уровни гистамина в структурах периферической крови у здоровых людей и онкологических пациентов до лечения сопоставимы и мало отличаются друг от друга. Первоначальный уровень катехоламинов в группе Х был выше нормы (максимально в лейкоцитах на 16-28%). Исходный уровень катехоламинов в группе Х+И ниже нормы в плазме (на 18, 31, 36, 40% у больных РМЖ, ОГШ, НМРЛ, МРЛ соответственно), лимфоцитах (на 8, 11, 14, 16% у больных ОГШ, НМРЛ, МРЛ, РМЖ соответственно), эритроцитах (на 23-31%) и в лейкоцитах выше нормы (в среднем на 3-8%).

Кровь у пациентов из группы контроля исследовали дважды. Во временном промежутке (7 дней) отмечались лишь незначительные колебания значений биогенных аминов (разница не достоверна). У больных обеих исследуемых групп отмечаются более существенные изменения в уровне биогенных аминов, что дает основание предполагать влияние химиотерапии на биоаминную обеспеченность структур периферической крови. При всех изученных нозологиях изменения уровня биогенных аминов до и после лечения были идентичны. Значения отдельных биоаминов, а также их соотношения между собой различны в группах, получавших химиотерапию на фоне имунофана и без него. После химиотерапии нарастание уровня серотонина от-

мечается во всех структурах периферической крови обеих исследуемых групп (в группе, получающей только химиотерапию: в плазме - на 60-67%, в лимфоцитах - на 71-80%, в лейкоцитах - на 50-57%, в эритроцитах - на 40-51%, а в группе, получающей химиотерапию на фоне имунофана: в плазме - на 19-27%, в лимфоцитах - на 77-104%, в лейкоцитах - на 32-34%, в эритроцитах - на 36-49% в зависимости от нозологической группы). Оно статистически достоверно и наиболее выражено в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах и лейкоцитах). Зная иммунодепрессивное действие химиотерапии на организм в целом, наблюдая явное увеличение серотонина на ее фоне, учитывая данные литературы, можно предположить участие серотонина в модуляции иммуносупрессирующего действия химиотерапии. Наше предположение совпадает с мнением многих авторов, изучавших действие серотонина [8,13]. Небольшое снижение уровня гистамина на фоне изолированной химиотерапии обусловлено, вероятно, проведением стандартной премедикации перед каждым курсом химиотерапии, включающей в себя прием глюкокортикостероидов, которые, предупреждая реакции антиген-антитело, снижают образование гистамина [2]. При введении имунофана на фоне химиотерапии наблюдается рост уровня гистамина, главным образом в лимфоцитах (на 53 - 58% в зависимости от нозологической группы). Гистамин играет роль важного промежуточного звена при многих аллергических реакциях [10]. Одновременное увеличение гистамина и серотонина во всех структурах периферической крови при химиотерапии на фоне имунофана наводит на мысль о субклинически текущей аллергической реакции. Уровень катехоламинов увеличивается в обеих группах больных, преимущественно в лимфоцитах (в группе X - на 36-49%, в группе X+И - на 34-54%). Наибольший рост отмечается в группе X+И. Норадреналин, действуя через цАМФ, усиливает иммунные процессы. Г.Х. Божко (1984) отмечает, что норадреналин активирует иммунокомпетентные клетки стимуляцией генной транскрипции и увеличением синтеза РНК, повышает хелперный эффект Т-лимфоцитов, стимулирует антителообразование. Опираясь на данные литературы и результаты собственных исследований, можно предположить участие катехоламинов в стимуляции иммунных процессов в клетках крови при проведении химиотерапии на фоне имунофана, в меньшей степени - при проведении только химиотерапии.

Известно, что для правильного суждения о биоаминной обеспеченности органов и тканей и их функционального состояния имеют значение не только и не столько показатели содержания отдельных биоаминов, но и их соотношение [4].

Соотношение катехоламины/серотонин во время изолированной химиотерапии уменьшается (за счет повышения серотонина) во всех структурах периферической крови, доказывая супрессирующее действие химиотерапии (в плазме у больных с ОГШ и эритроцитах больных РМЖ в 2 раза). На фоне введения имунофана изучаемый коэффициент сни-

жается в сравнении с группой, получающей химиотерапию без иммуномодуляции, меньше (намечается тенденция к увеличению этого коэффициента: в плазме больных МРЛ и НМРЛ он увеличивается в 1,2 раза).

Выводы

1. Применение имунофана во время химиотерапии снижает токсичность лечения (уменьшает количество больных с лейкопениями всех степеней на 22%, лимфопениями 1-2 степени - в 3 раза, с отклонениями в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ) - в 2 раза, сокращает время восстановления числа лейкоцитов периферической крови на 20%).

2. При низком уровне иммунорегуляторного индекса лечение более эффективно у больных, получающих сочетанную терапию. При нормальных показателях иммунорегуляторного индекса эффективность в обеих группах больных (X и X+И) почти одинакова.

3. Химиотерапевтическое лечение влияет на биоаминную обеспеченность структур периферической крови. В обеих группах (X и X+И) после химиотерапии выявлено увеличение серотонина, обладающего супрессирующим действием на иммунную систему. Наблюдается уменьшение коэффициента катехоламины/серотонин, что также свидетельствует об иммуносупрессирующем действии лечения. В группе больных, получающих лечение на фоне имунофана (X+И), отрицательные сдвиги в биоаминной картине крови проявляются в меньшей степени (намечается тенденция к увеличению коэффициента катехоламины/серотонин).

4. Добавление имунофана в химиотерапевтическое лечение ведет к увеличению общего ответа на лечение на 11%, продлевает продолжительность ремиссии в среднем на 2 месяца, у больных с исходно низкими показателями иммунорегуляторного индекса способствует повышению эффективности лечения на 9% и снижает риск возникновения вирусных заболеваний в 1,4 раза.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностике гистопатологии. - М.: РМАПО, 1996. - 256 с.
2. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Тучные клетки и гистамин: физиологическая роль // Аллергология и иммунология. - 2003. - Т. 4. - № 3. - С. 29-38.
3. Божко Г.Х. Влияние катехоламинов на синтез белков и нуклеиновых кислот // Проблемы эндокринологии. - 1984. - № 2. - С. 3-5.
4. Вайнсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии. - М.: Наука, 1981. - С. 80.
5. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю. 15-летний опыт комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием неоадьювантной химиотерапии // 10 Российский онкологический конгресс. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. - С. 14-15.

6. Волкова З.В. Причины развития инфекций у онкологических больных // 9 Российский онкологический конгресс. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. - С. 36-38.
7. Гилязутдинов И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве // И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 431 с.
8. Девойно Л.В., Альперина Е.Л. Подгорная Е.К., Поляков О.В., Идова Г.В. Характер распределения серотонина и его метаболитов в структурах мозга и развитие иммуносупрессии у субмиссивных мышей // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т. 88. - №1. - С. 106-112.
9. Калмыков В.Л. Современные методы количественного определения катехоламинов и серотонина // Лаб. Дело. - 1982. - №7. - С. 31-36.
10. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекциях дыхательных путей у детей // Детские инфекции. - 2007. - Т. 6. - №4. - С. 68-70.
11. Крохина Е.М., Александров П.Н. Симпатический (адренэргический) компонент эффекторной иннервации сердечной мышцы // Кардиология. - 1969. - Т. 9. - №3. - С. 97-102.
12. Мирюнов Н.М., Даминов Б.Т., Латипова Н.С., Расулева Н.Б., Кучкарова С.К. Динамика показателей иммунного статуса при иммунокорригирующей терапии рибомунилом у больных хроническим гломерулонефритом, леченных циклофосфаном // Иммунология. - 2002. - № 5. - С. 305-307.
13. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - М.: Практическая медицина. - 2005. - С. 86.
14. Смирнова Т.Л., Сергеева В.Е., Ястребова С.А. Биоаминсодержащие структуры тимуса при беременности и воздействии Т-активина // Аллергология и иммунология. - 2007. - Т. 8. - №1. - С. 313.
15. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы // Иммунология. - 2002. - № 1. - С. 4-8.
16. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Кучкина Л.П. и др. Сравнительная характеристика некоторых показателей моноаминергической системы при доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочной железы // Известия высших учебных заведений. - Северо-Кавказский регион: серия: Естественные науки, 2007. - № 4. - С. 123-125.
17. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. - 253 с.
18. Юденфренд С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. - М.: Мир, 1965. - 484 с.
19. Cross S.A., Ewen S.W., Rost F.W. A study of methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with o-phthaldehyde or acetaldehyde // Histochem.J. - 1971. - Vol. 3. - №6. - P. 471-476.
20. Rolston K.V., Rubenstein E.B. Textbook of Febrile Neutropenia / ed. by K.V.I. Rolston. - Martin Dunitz, 2001. - 329 p.