

На правах рукописи

ЗИНЧЕНКО МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА
ЭНДОМЕТРИЯ**

14.00.01- АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

14.00.14- ОНКОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА, 2006

Работа выполнена в Тверском областном клиническом онкологическом диспансере и Государственном Общеобразовательном Учреждении Высшего Профессионального Образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Ю.Э. Доброхотова
М. Г. Венедиктова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

А.М. Торчинов
О.В. Чулкова

Ведущая организация: Российская медицинская академия постдипломного образования.

Защита состоится «22» января 2007 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета К 208.072.02 при Российском государственном медицинском университете по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета.

Автореферат разослан: -- ----- 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат медицинских наук,

доцент

Л.В. Сапелкина

Актуальность проблемы. Злокачественные новообразования являются одной из сложнейших задач современной медицины. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению численности пациенток с гормонозависимыми опухолями репродуктивной системы. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женской половой сферы первое место занимает рак эндометрия (Чиссов В.И., Старинский В.В. и др., 2003). По данным международного агентства по изучению рака, стандартизованный показатель заболеваемости раком тела матки в экономически развитых странах в 2003 году составляет 15,5‰, а в России - 13,5‰ (Старинский В.В. и др., 2003).

Гормонозависимые злокачественные новообразования женских половых органов приводят к выраженным иммунным нарушениям. Так, например, при раке эндометрия отмечаются существенные нарушения Т-клеточного иммунитета, проявляющиеся снижением функции вилочковой железы, появлением в циркуляции незрелых Т-клеток, нарушением баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, а именно активацией супрессоров и угнетением хелперов, снижением NK-активности (Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., 1995, Венедиктова М.Г., 2002). В связи с выявленными изменениями иммунного статуса в программу лечения рака эндометрия целесообразно включать препараты, корригирующие иммунитет (Иванова А.Т., Иванов И.А., 1995,

Венедиктова М.Г.,2002). Иммунокоррекция позволяет улучшить общее состояние больных, уменьшить выраженность цитопении, снять явления вторичного иммунодефицита.

В настоящее время существуют иммуномодуляторы, которые могут быть использованы в качестве средств иммунологического сопровождения при проведении комплексного лечения злокачественных новообразований. Одними из наиболее перспективных препаратов для применения в онкологической практике являются отечественные индукторы интерфероногенеза, в том числе т-активин, виферон и ликолипид. Ликолипид - глюкозаминилмурамилдипептид, представляющий собой основной повторяющийся фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий. Главной мишенью ликолипида в организме являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Препарат, активируя макрофаги и моноциты, повышает активность лизосомальных ферментов, образование активных форм кислорода, поглощение и киллинг микробов, цитотоксические свойства по отношению к вирусинфицированным и опухолевым клеткам, экспрессию HLA-DR-антигенов, синтез цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора и др.). Усиление синтеза ИЛ-1 и экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах ведет к стимуляции гуморального и клеточного иммунных ответов. Ликолипид способствует усилению цитотоксических свойств лимфоцитов, естественных киллеров и моноцитов, активирует фагоцитоз и стимулирует лейкопоэз. Вместе с тем данные экспериментов показывают наличие у препарата отчетливого противоопухолевого эффекта (Пинегин В.В. и др., 1998, Яздовский В.В., 1999,

Чернецова Л.Ф. и др.,2000).

В комплексной терапии рака эндометрия возможно применение виферона. Это - комбинированный препарат, в состав которого входят человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2, токоферола ацетат, аскорбиновая кислота, основа (масло какао), выпускается в свечах. Интерферон альфа продуцируется макрофагами и лейкоцитами в ответ на вирусы, клетки, инфицированные вирусом, злокачественные клетки и митогены. При воздействии интерферона в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Посредством иммуномодулирующей активности интерферона осуществляется нормализация иммунного статуса.

Цель работы. Оценить целесообразность применения комбинации отечественных иммунокорректирующих препаратов ликопида и виферона в процессе комбинированного и сочетанного лучевого лечения рака эндометрия.

Задачи исследования. Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие конкретные задачи:

- Изучить влияние комбинаций препаратов Ликопид + Виферон и Т- активин + Виферон на 5-летнюю выживаемость и качество жизни больных раком эндометрия с различными стадиями заболевания.

- Изучить влияния комбинаций препаратов Ликопид + Виферон и Т- активин + Виферон на частоту и тяжесть лучевых осложнений у больных раком эндометрия.

- Провести сравнительный анализ эффективности использования

комбинаций препаратов Ликопид + Виферон и Т-активин + Виферон в качестве иммунокорригирующих средств при лечении рака эндометрия.

■ Изучить влияние комбинаций препаратов Ликопид + Виферон и Т- активин + Виферон на состояние иммунного статуса больных раком эндометрия с различными стадиями заболевания в течение 5-летнего динамического наблюдения.

■ Изучить влияние комбинаций препаратов Ликопид + Виферон и Т- активин + Виферон на процессы эндогенного ауторозеткообразования лейкоцитов, содержание и ферментативную активность иммунокомпетентных клеток, содержание фосфоинозитидов крови у больных раком эндометрия.

Научная новизна. Впервые проведено углубленное изучение влияния комбинаций препаратов Ликопид + Виферон и Т-активин + Виферон на иммунный статус больных раком эндометрия с различными стадиями опухолевого процесса во время лечения и при дальнейшем диспансерном наблюдении. Впервые показано, что комбинация препаратов Ликопид + Виферон повышает розеткообразующую способность нейтрофилов и моноцитов, восстанавливает ферментативную активность и содержание лимфоцитов в крови женщин со злокачественными новообразованиями, превосходя в этом отношении комбинацию иммунокорректоров Т-активин + Виферон. Показано, что комбинация препаратов Ликопид + Виферон может быть использована для повышения качества жизни больных злокачественными новообразованиями женской половой сферы во время проведения лучевой терапии и в периоде реабилитации.

Практическая значимость работы. Выявленные иммунные и биохимические сдвиги могут служить дополнительными критериями оценки динамики состояния больных раком эндометрия в процессе комплексного лечения. Результаты исследования являются обоснованием для использования ликопида в комбинации с вифероном в качестве средств иммунологического сопровождения комплексного лечения рака эндометрия.

Новые отечественные иммуномодуляторы не уступают по эффективности своим зарубежным аналогам, не являются дорогостоящими и имеются в свободной продаже в аптечной сети, а, следовательно, доступны широкому кругу больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Комбинация препаратов Ликопид + Виферон повышает качество жизни больных раком эндометрия, уменьшает частоту и тяжесть лучевых осложнений, способствует проведению запланированного лечения в установленные сроки, сокращает сроки реабилитационного периода.

2. Комбинация препаратов Ликопид + Виферон оказывает корригирующее влияние на содержание и ферментативную активность иммунокомпетентных клеток крови у больных раком эндометрия.

3. Комбинация препаратов Ликопид + Виферон ускоряет восстановление содержания в крови фосфоинозитидов, уровень которых у больных раком эндометрия снижен.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на совместной научно-клинической конференции коллектива сотрудников кафедры

акушерства и гинекологии московского факультете с курсом ФУВ РГМУ и сотрудников акушерско-гинекологического отделения ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, на совместной научно-клинической конференции коллектива сотрудников кафедры лучевой терапии и лучевой диагностики ТГМА и сотрудников гинекологического и радиологического отделений ТОКОД.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ в центральной печати, областных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 160 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной материалам и методам, 3-х глав, в которых представлены собственные результаты и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 130 отечественных и 134 иностранных источников. Диссертация содержит 16 рисунков, 30 таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные клинические исследования выполнены на базе Тверского областного клинического онкологического диспансера в 1998-2004 гг. Обследовано 405 пациенток с различными стадиями рака эндометрия: с 1А - 90 женщин, 1В – 90, 1С – 90, II – 45, 3А – 45, 3В и С – 45 пациенток; в группу сравнения вошли 50 практически здоровых женщин (в возрасте $50,5 \pm 2,3$ года).

Для установления стадии рака эндометрия использовали классификацию FIGO и TNM; диагноз верифицировали гистологическим методом. Аденокарцинома эндометрия была выявлена у 89,5% больных, недифференцированный рак - у 2 % женщин, плоскоклеточный - у 1,5%,

светлоклеточная аденокарцинома - у 1% и железисто-плоскоклеточный рак - у 6% обследованных пациенток.

Больные раком эндометрия (n=270), получавшие лечение по стандартной схеме с включением иммуномодуляторов, составили группу наблюдения и были разделены на 2 подгруппы. Пациентки первой подгруппы получали ликопид ежедневно, начиная с 12-го дня после операции по 10 мг внутрь в течение 20 дней и виферон (500000 МЕ в одной свече) по 1 свече 2 раза в день ректально. Больным второй подгруппы вводили Т-активин в течение 10 дней по 1 мл внутримышечно с 12-го дня после операции и виферон ректально по 500000 МЕ 2 раза в день, начиная с 12-го дня после операции в течение 20 дней.

Иммунокорректирующую терапию у больных с ПИВ и ПИС стадиями заболевания осуществляли с началом проведения лучевой терапии. В дальнейшем курсы иммунокорректирующей терапии рекомендовали повторять каждые 4 месяца.

Таблица 1

Распределение больных раком эндометрия по группам с учетом
стадии заболевания и метода лечения

Группы	IA стадия	IB стадия	IC стадия	II стадия	IIIA стадия	IIIB,C стадия	Всего
Ликопид +	30	30	30	15	15	15	135
Т-активин +	30	30	30	15	15	15	135
Стандартная схема -	30	30	30	15	15	15	135

Всего	90	90	90	45	45	45	405
-------	----	----	----	----	----	----	-----

Группу контроля составили больные раком эндометрия, получавшие лечение по стандартной схеме без включения иммуномодуляторов (n=135). Распределение больных по группам показано в таблице 1.

Все пациентки с IA стадией и 165 больных (91,7%) с IB и IC стадиями заболевания были прооперированы радикально; 15 пациенткам (8,3%) с IB и IC стадиями была произведена простая экстирпация матки с придатками; 32 больным (71,1%) со II стадией была выполнена операция Вертгейма; 13 женщинам (28,9%) со II стадией в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии была произведена экстирпация матки с придатками; всем пациенткам с IIIA стадией выполнена экстирпация матки с придатками и резекция сальника.

В послеоперационном периоде больным раком эндометрия, начиная с III стадии, проводили гормональную терапию 17-оксипрогестерона капронатом (17-ОПК) и тамоксифеном. Больным с IIIB, IIIC стадиями заболевания гормонотерапию назначали пожизненно, степень дифференцировки опухоли при этом не учитывали.

При IB стадии 66 пациенткам (73,3%) был проведен курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) и 24 больной (26,7%) – полный курс сочетанной лучевой терапии в связи с расположением опухоли в нижней трети полости матки или наличием низкой степени дифференцировки опухоли. При IC, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC стадиях всем больным проводили сочетанную лучевую терапию. Курс ДГТ в послеоперационном периоде начинали на 11-14 день после операции. При IIIA

стадии рака эндометрия через 4 недели после окончания сочетанной лучевой терапии назначали химиотерапевтическое лечение, включающее 4 курса по схеме САФ или САР с интервалами в 3 недели. Пациенткам с ШВ, ШС стадиями заболевания проводили паллиативное лечение, включающее сочетанную лучевую терапию и химиогормонотерапию.

Качество жизни больных раком эндометрия оценивали по шкале Карновского.

У всех обследованных женщин проводили изучение иммунного статуса до и после лечения. Уровень CD3, CD4, CD8, CD19 определяли методом проточной цитометрии с помощью Simul SET System. Содержание иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG оценивали методом турбодиметрического анализа (Зацепина И.С., Добротин В.Е., 2001). Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (M.Digeon, M.Laver, J. Riza, J. F. Bach, 1977). Исследовали фагоцитарную активность лейкоцитов, проводили постановку НСТ-теста (цитохимический вариант теста восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия по А.Н.Маянскому). У всех больных проводили подсчет лейкоцитарной формулы в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, учитывая при этом число ауторозеток (клеточных ассоциаций, содержащих кроме розеткообразующей клетки не менее трех эритроцитов, плотно соединенных с лейкоцитом). Всего подсчитывали 200 лейкоцитов, определяя процентное содержание моноцитарных, нейтрофильных и эозинофильных ауторозеток (Д.И.Бельченко, 1993). Активность а-нафтилацетатэстеразы лимфоцитов определяли

цитохимически по Пирсу (Н.С.Кисляк, Р.В. Ленская, 1978). Содержание миелопероксидазы в нейтрофилах исследовали методом Грэхема-Кнолля.

Результаты исследования были обработаны статистически с применением стандартного пакета программ «Ms Excel' 2000» на ЭВМ IBM- Pentium II-300. Большинство данных в диссертации представлены в виде $M \pm m$. Для оценки достоверности различий 2-х выборок применяли как параметрический (парный и непарный t-критерий Стьюдента), так и непараметрические критерии. Для оценки достоверности различий качественных признаков использован критерий z. Одновременно проводили коррелятивный анализ с помощью определения коэффициента корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного клинико-иммунологического обследования показали, что у большинства больных раком эндометрия имеются существенные изменения иммунного статуса, свидетельствующие о наличии вторичного иммунодефицита. Выраженность иммунологических сдвигов у больных раком эндометрия была связана со стадией заболевания. Уровень лимфоцитов в крови обследованных больных раком эндометрия был достоверно ниже, чем у гинекологически здоровых женщин, причем у пациенток с IA стадией заболевания в среднем в 1,2 раза ($p < 0,05$); у больных с IIIВ стадией в 4,2 раза ($p < 0,01$). Обнаружена корреляция ($r = -0,9$) между уровнем этих клеток в крови и стадией рака, о чем свидетельствовало постоянное снижение содержания лимфоцитов в крови пациенток при прогрессировании заболевания. Снижение уровня лимфоцитов в крови больных раком эндометрия сопровождалось

достоверным уменьшением содержания различных субпопуляций этих клеток, в том числе CD3+, CD4+ и CD8+. Одновременно было обнаружено нарушение их соотношения, в частности постепенное снижение хелперного коэффициента (соотношение CD4+/CD8+).

Наряду с этим было выявлено снижение содержания В-лимфоцитов, причем по мере увеличения стадии заболевания нарушение содержания этих клеток усиливались. Так, например, уровень СВ 19+ в крови больных с метастатическим раком был в среднем в 2 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у гинекологически здоровых женщин и в среднем 1,8 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у пациенток с минимальным раком эндометрия.

Анализ данных цитохимического исследования показал, что у больных раком эндометрия наряду с количественными сдвигами содержания лейкоцитов в крови отмечались изменения их ферментативной активности. Так, средний цитохимический коэффициент для а-нафтилацетатэстеразы в лимфоцитах крови пациенток с минимальным раком был в среднем в 1,2 раза ($p < 0,05$) ниже, чем в группе гинекологически здоровых женщин, а у 86% больных с местно-распространенным и метастатическим раком а-нафтилацетатэстераза в лимфоцитах цитохимическим методом не обнаруживалась. Между тем известно, что а-нафтилацетатэстераза входит в набор лизосомальных ферментов лимфоцитов и является маркером Т-лимфоцитов (Моциньски П., Легець Ч., 1988). Описано участие эстераз в киллерной функции Т-клеток (Кваглино Д., Хейхоу Ф.Г.Дж., 1983). Возможно, что выявленное понижение уровня а-нафтилацетатэстеразы в лимфоцитах крови больных раком эндометрия

свидетельствовало о снижении Т-клеточной активности.

Одновременно было обнаружено снижение миелопероксидазной активности нейтрофилов у больных метастатическим раком эндометрия. У пациенток с минимальным раком эндометрия средний цитохимический коэффициент для миелопероксидазы нейтрофилов достоверно не отличался от его значения в группе гинекологически здоровых женщин, вместе с тем процентное содержание клеток с резко положительной реакцией и отрицательной реакцией на фермент было в 2,4 раза ($p < 0,01$) выше, чем у здоровых женщин. Изменение миелопероксидазной активности нейтрофилов у больных раком эндометрия может рассматриваться как один из критериев функциональной неполноценности этих клеток.

Проведенное исследование показало, что у больных раком эндометрия отмечались существенные изменения процессов эндогенного ауторозеткообразования лейкоцитов крови. Феномен внутрисосудистого (эндогенного) ауторозеткообразования заключается в прилипании эритроцитов к моноцитам и гранулоцитам с образованием структур, внешне напоминающих розетки (Бельченко Д.И., Волкова О.В., 1997). Выяснено, что завершающей стадией ауторозеткообразования является экзоцитарный лизис эритроцитов, являющийся результатом выхода лизосомальных ферментов из розеткообразующих клеток в экстрацеллюлярное пространство и последующего внедрения в эритроциты (Кидалов Н.В., Розинов Б.Н., Лысак В.Ф., 1990). Моноциты, образующие внутрисосудистые ауторозетки, обнаруживали признаки активации, проявляющиеся в увеличении размеров этих клеток и появлении

выростов цитоплазмы. При рассмотрении структуры ауторозеток четко выявлялись области контактов между розеткообразующими клетками и эритроцитами, в области контактов наблюдалось уплотнение вещества цитомембран. Наблюдаемые изменения были обусловлены перемещением и последующим внедрением гидролитических ферментов из розеткообразующих лейкоцитов в фиксированные эритроциты. Выше изложенные факты позволяют рассматривать интенсивность внутрисосудистого ауторозеткообразования как один из показателей активности клеточного звена иммунной системы (Бельченко Д.И., Волкова О.В., 1994-2001; Шинкин С.М., 1999).

Общее число лейкоцитарных ауторозеток в крови больных раком эндометрия было достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у гинекологически здоровых женщин. Наиболее существенно снижалось содержание моноцитарных ауторозеток, уровень этих клеток в крови больных с местно-распространенным и метастатическим раком эндометрия был в среднем в 5,6 раза ($p < 0,001$) ниже, чем у гинекологически здоровых женщин и в 3,9 раза ($p < 0,01$) меньше, чем у пациенток с минимальным раком эндометрия. Приведенные данные свидетельствуют о том, что постоянная опухолевая интоксикация изменяет структуру мембран клеток крови больных раком эндометрия таким образом, что нарушается взаимодействие между лейкоцитами и эритроцитами. В результате происходит наблюдающееся ослабление процессов ауторозеткообразования, что еще раз демонстрирует наличие вторичного иммунодефицита у пациенток.

Другим доказательством выраженной иммунодепрессии у больных раком эндометрия является значительное снижение фагоцитарной активности

нейтрофилов крови. Установлено, что коэффициент фагоцитарного числа у больных минимальным раком эндометрия был в среднем в 9 раз ($p < 0,01$), а метастатическим - в 11,4 раза ($p < 0,001$) меньше, чем у гинекологически здоровых женщин.

Отмечено, что при проведении стандартного лечения рака эндометрия без иммунологического сопровождения у пациенток сохранялись существенные изменения иммунного статуса, свидетельствующие о сохранении иммунодефицита.

Выявленные иммунные и биохимические нарушения явились обоснованием целесообразности введения иммуномодуляторов в схему лечения больных раком эндометрия. Наиболее перспективным в этом плане представлялось использование отечественных иммуномодуляторов, таких как ликопид, виферон и т-активин. Эти препараты широко представлены в аптечной сети, не являются дорогостоящими, доступны широкому кругу пациенток и не уступают по эффективности зарубежным аналогам.

Результаты исследования показали, что 5-летняя выживаемость больных раком эндометрия группы наблюдения, получивших стандартное лечение с включением иммунокорректирующих средств, составила в среднем 68,1%, тогда как в группе контроля (больные раком эндометрия, получавшие лечение по стандартной схеме) этот показатель был равен 63,7% (таб.2).

Таблица 2

5-летняя выживаемость больных раком эндометрия в 2004 г.

Группы	I стадия	II стадия	III стадия	Всего
--------	----------	-----------	------------	-------

наблюдения	1A	1B	1C	ПА	11B	ША	111B	ШС	
Стандартное	95,8	87,6	78,	72,3%	67,9%	55,8	31,4	23,7	63,7
С	98,1	93,7	85,	79,5%	75,3%	63,7	38,9	29,8	68,1
иммунокорректор	%	%	9%			%	%	%	%

Как видно из таблицы 2, выживаемость больных раком эндометрия зависела от степени распространенности опухолевого процесса и эффективности проводимого лечения, что подтверждает актуальность раннего выявления и начала лечения заболевания. Анализ 5-летней выживаемости пациенток, проходивших лечение в ТОКОД в период с 1998 по 2004 гг. показал, что совершенствование лечения рака эндометрия путем включения в стандартную схему лечения иммунокорректирующих средств, позволило суммарно увеличить этот показатель на 4,4%. Наиболее эффективно 5-ти летнюю выживаемость увеличивали ликопид+виферон, несколько слабее действовали т-активин+виферон (рис. 1).

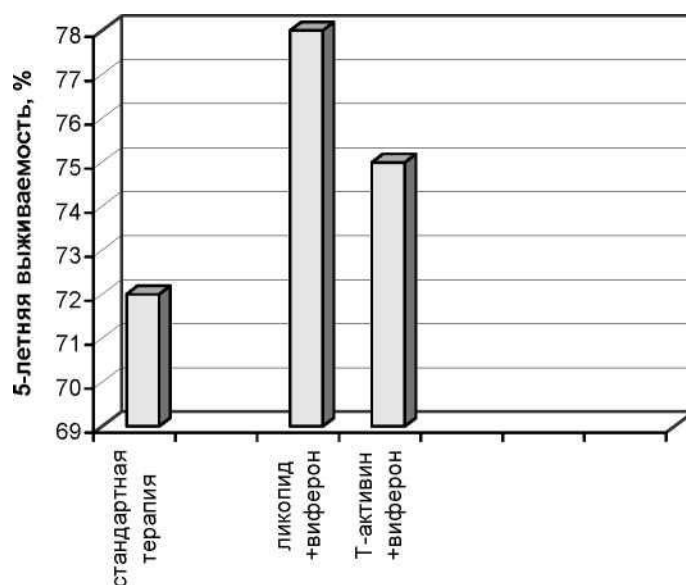


Рис. 1. 5-летняя выживаемость больных раком эндометрия.

Положительным эффектом применения иммуномодуляторов при раке эндометрия было существенное повышение качества жизни больных. Число женщин с высокой оценкой качества жизни по шкале Карновского в группе пациенток, получавших ликопид и виферон, было больше, чем в контроле. Т-активин и виферон действовали несколько слабее (табл. 3).

Повышение качества жизни больных раком эндометрия, получавших иммунокорректирующую терапию, вероятно, было связано с уменьшением числа и тяжести лучевых осложнений, а также нежелательных эффектов цитостатической терапии.

Применение иммуномодуляторов в программе лучевой терапии рака эндометрия, уменьшив частоту гематологических осложнений, обеспечило соблюдение графика лечения.

Таблица 3

Влияние иммуномодуляторов на качество жизни
больных раком эндометрия

Вид лечения	Число больных раком эндометрия (%) с различной оценкой качества жизни по						
	100	90	80	70	60	50	40
Без иммуномодуляторов	15,0	29,9	23,0	18,4	6,9	4,6	2,2
Ликопид и виферон	36,0	36,0	18,0	6,4	3,6	-	-
Т-активин и виферон	25,2	29,4	21,0	16,8	4,4	3,2	-

Имунокорректирующие средства способствовали уменьшению частоты и тяжести явлений общей вегетативной лучевой реакции (проявляющейся снижением аппетита, головной болью, тошнотой, общей слабостью, недомоганием и субфебрильной температурой тела). Наиболее существенно снижали проявления вегетативной лучевой реакции ликопид+виферон (табл. 4). Несколько менее эффективными в этом отношении были т-активин+виферон.

В связи с тем, что нижний отдел мочевых путей попадает в зону облучения, при проведении лечения рака эндометрия появились лучевые реакции со стороны мочевого пузыря. Клинические проявления лучевых циститов были сходны с симптомами банальных циститов и субъективно выражались дизурией. Частота лучевых циститов при использовании ликопида с вифероном достоверно снижалась (табл. 4). Тенденция к уменьшению частоты и тяжести лучевых реакций со стороны мочевого пузыря отмечалась также при использовании т-активина с вифероном.

Применение препаратов иммунологической коррекции дало возможность почти в 2 раза повысить аппетит и уменьшить число больных, у которых развивалась тошнота, на 10% уменьшить количество больных, страдающих от вкусовых извращений и периодических перемежающихся болей в животе.

Таблица 4

Влияние иммуномодуляторов на частоту лучевых реакций

у больных раком эндометрия (%)

Метод лечения	Вегетативные	Абактериальные	Катаральные	Поздние лучевые	Эрозивный цистит	Язвенный цистит
Без иммунокорректо	37,1	28,6	15	33,3	19,0	8,6
Ликопид и	25,2	21,6	10,8	25,2	10,8	3,6
Т-активин и	29,4	25,2	12,6	29,4	16,4	4,2

Наиболее эффективными препаратами, уменьшающими число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, были ликопид и виферон. Применение ликопида+виферон позволило уменьшить число ранних лучевых реакций ЖКТ на 11,3%. Несколько менее эффективно действовали т- активин+виферон (табл. 5).

Таблица 5

Частота ранних лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта у больных раком эндометрия (%)

Метод лечения	Ранние лучевые	Нарушение	Тенезмы	Лучевые	Ректит	Ректит	Ректит
Без иммунокорректоров	47,6	48,6	20,9	37,1	25,0	10,0	2,9
Ликопид и виферон	36,3	31,3	17,5	27,5	20	7,5	
Т-активин и виферон	40,0	41,3	20,0	31,3	22,5	8,8	

Таким образом, включение ликопида, т-активина в комбинации с вифероном в комплексную терапию рака эндометрия улучшало переносимость лучевой

терапии и не оказывало негативных побочных эффектов. В целом лучевые осложнения у пациенток группы наблюдения, получавших иммунокорригирующую терапию, регистрировались на 12,3% реже, чем в контроле. Уменьшение частоты и тяжести лучевых реакций при включении иммунокорректоров в схему лечения больных играло ведущую роль в соблюдении графика проведения лучевой терапии.

Комплексное лечение рака эндометрия на 3 этапе включало химиотерапию. Использование противоопухолевых препаратов в лечении больных раком эндометрия часто сопровождалось побочными реакциями. Включение иммунокорректоров в схему лечения рака эндометрия позволило соблюдать сроки и дозы введения химиопрепаратов. Наиболее эффективными в этом плане оказались ликопид с вифероном.

У больных, подвергшихся цитостатической терапии и лучевому лечению, отмечалось повышение заболеваемости вирусными инфекциями. В первую очередь отмечалась повышенная восприимчивость к экзогенной инфекции вирусами группы герпеса (*herpes zoster*, *herpes simplex*), цитомегаловируса. Так, например, у 11,0% пациенток отмечались тяжелые случаи опоясывающего герпеса (*herpes zoster*). В то время, как применение иммунокорректоров позволило снизить восприимчивость к экзогенной вирусной инфекции до 3,6%. Иммунодепрессия способствовала учащению грибковой инфекции (в частности, у 15% женщин выявлен кандидомикоз различной локализации), в группе, где использовалась терапия сопровождения иммуномодуляторами, кандидомикоз встречался в 10,8% случаев. При динамическом наблюдении у больных раком

эндометрия, получавших иммунокорректирующую терапию ликопидом, т-активинном и вифероном выявлено достоверное уменьшение частоты ОРВИ по сравнению с заболеваемостью пациенток, не получавших иммунокоррекции. Число пациенток, перенесших ОРВИ первые три месяца после окончания комбинированного или комплексного лечения, превосходило в два раза группу больных, где в стандартную схему лечения были включены иммунокорректоры.

Отмечено, что применение иммуномодуляторов повышает качество жизни больных не только в процессе лечения, но и после его окончания. Это дает возможность закончить реабилитационные мероприятия в более короткие сроки, сократив сроки временной нетрудоспособности, а также уменьшить число пациенток, нуждающихся в последующем направлении на Медикосоциальную экспертизу (МСЭ) для решения вопроса об установлении группы инвалидности. Сокращение сроков нетрудоспособности и снижение числа женщин, нуждающихся в средствах социальной защиты и реабилитации, после проведенной терапии по поводу рака эндометрия имеет социальную значимость, позволяя снизить финансовые затраты на проведение периода реабилитации.

Таким образом, включение иммунокорректирующей терапии в комплексное лечение больных раком эндометрия существенно повышало качество жизни пациенток, уменьшало частоту и тяжесть осложнений лучевой и химиотерапии, что способствовало соблюдению графика лечения. Наиболее предпочтительным оказалось применение ликопида с вифероном.

Было обнаружено, что при проведении стандартного лечения без иммунологического сопровождения общее число лимфоцитов в крови больных

раком эндометрия было достоверно ниже, чем у гинекологически здоровых женщин. Так, например, содержание лимфоцитов в крови женщин с 1А стадией рака эндометрия было в среднем в 1,2 раза ($p<0,05$), а у больных с метастатическими формами в 4,2 раза ($p<0,001$) ниже, чем в контроле. Причем отмечалась выраженная корреляция ($r=-0,9$) между уровнем этих клеток в крови и стадией опухолевого процесса, что свидетельствовало о постоянном снижении содержания лимфоцитов в крови пациенток по мере прогрессирования опухолевого процесса. Одновременно было выявлено, что применение иммуномодуляторов уменьшало выраженность нарушений уровня лимфоцитов в крови. Наиболее эффективно препятствовали снижению уровня лимфоцитов в крови ликопид с вифероном, несколько слабее действовали т- активин с вифероном (табл.6).

Влияние иммуномодуляторов на общее число
лимфоцитов в крови больных раком эндометрия

Таблица 6

Группы наблюдения	Стадия опухолевого процесса					
	IA	IB	IC	II	IIIA	IIIB,C
Лимфоциты, 10^9 кл/л						
Стандартная схема	1,5±0,1	1,4±0,1	1,2±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1
Ликопид и виферон	2,3±0,2*	2,1±0,2*	1,9±0,2*	1,6±0,2*	1,5±0,2*	1,5±0,2*
Т-активин и виферон	2,0±0,2*	1,9±0,2*	1,7±0,2*	1,5±0,2*	1,3±0,1*	1,2±0,1*

*Примечание: * - различие с контролем (больные раком, не получавшие иммунокоррекции) достоверно ($p<0,05$).*

Следует отметить, что иммуномодуляторы оказывали влияние на содержание различных субпопуляций лимфоцитов в крови больных раком эндометрия. Было выявлено, что содержание Т-лимфоцитов (СО3+) у пациенток, получавших иммунологическое сопровождение, было достоверно выше, чем в контроле (табл. 7).

Таблица 7

Влияние иммуномодуляторов на содержание CD3+ в крови
больных раком эндометрия

Вид лечения	Стадия опухолевого процесса					
	IA	IB	IC	II	IIIА	IIIВ,С
	CD3+, %					
Без иммуномоду	49,0±4,5	43,0±3,7	40,0±3,3	38,0±3,7	33,0±3,2	27,0±4,1
Т-активин и	64,0±6,4*	62,2±6,2*	60,1±6,0*	55,3±5,5*	52,1±5,2*	49,0±4,9*
Ликопид и	71,0±7,0*	67,0±6,7*	63,0±6,0*	60,0±6,0*	56,0±5,5*	53,0±5,0*

*Примечание: * - различие с контролем (больные раком, не получавшие*

иммунокоррекции) достоверно ($p < 0,05$).

Кроме того, было обнаружено, что иммуномодуляторы вызывали увеличение содержания Т-хелперов и Т-супрессоров в крови больных раком эндометрия. Наиболее эффективными в этом отношении были ликопид и виферон. Одновременно отмечено, что иммуномодуляторы способствовали увеличению сниженного при раке эндометрия хелперного коэффициента CD4+/CD8+ (табл.8).

Влияние иммуномодуляторов на содержание CD4- и CD8+

в крови больных раком эндометрия

Вид	Стадия опухолевого процесса					
	IA	IB	IC	II	IIIA	IIIB,C
CD4+, %						
Стандартна	30,0±2,9	28,0±2,3	27,0±2,2	25,0±1,9	22,0±2,5	18,0±1,6
Т-активин	39,1±3,9*	37,4±3,7*	36,0±3,6*	33,0±3,3*	31,2±3,0*	30,1±3,0*
Ликопид и	41,0±4,0*	40,0±4,0*	38,0±3,8*	37,0±3,5*	35,0±3,5*	33,0±3,2*
CD8+, %						
Без	19,0±1,9	15,0±1,3	13,0±1,1	13,0±0,6	11,0±0,7	9,0±1,3

Иммуномодуляторов						
Т-активин и виферон	25,3±2,5*	25,0±2,5*	24,1±2,4*	22,4±2,2*	21,1±2,0*	19,0±2,0*
Ликопид и	30,0±3,0	27,0±2,7*	25,0±2,5*	23,0±2,3*	21,0±2,1*	20,0±2,0*

*Примечание: * - различие с контролем (больные раком, не получавшие иммунокоррекции) достоверно ($p < 0,05$).*

Одновременно было обнаружено, что при проведении стандартного лечения без иммунологического сопровождения в крови больных раком эндометрия отмечалось снижение содержания В-лимфоцитов, наиболее выраженное при местно-распространенном и метастатическом раке. Включение иммуномодуляторов в комплексное лечение препятствовало снижению уровня В-клеток в крови. Содержание В-лимфоцитов в крови больных, получавших иммуномодуляторы, было достоверно выше, чем в группе контроля (табл. 9).

Наиболее эффективными в этом отношении были ликопид и виферон.

Таким образом, включение новых отечественных иммуномодуляторов в схему лечения больных раком эндометрия оказывало корригирующее влияние на состояние иммунитета. Наибольший эффект в этом отношении оказывали индукторы интерферогенеза ликопид и виферон.

Таблица 9

Влияние иммуномодуляторов на содержание

В-лимфоцитов (СЭ19+) в крови больных раком эндометрия

Группы	Стадия опухолевого процесса					
	IA	IB	IC	II	IIIА	IIIВ,С
	СЭ19+, %					
Стандартная	13,0±1,1	12,0±1,2	12,0±1,5	10,0±1,1	9,0±0,7	7,0±0,5
Т-активин и	16,1±1,6*	15,0±1,5	14,3±1,4	13,1±1,3	12,4±1,2*	12,3±1,2*
Ликопид и	17,9±1,7*	16,0±1,6*	16,0±1,6*	16,0±1,6*	14,0±1,2*	13,0±1,0*

Примечание: * - различие с контролем (больные раком, не получавшие иммунокоррекции) достоверно ($p < 0,05$).

Одновременно было показано, что применение иммуномодуляторов повышало а-нафтилацетатэстеразную активность лимфоцитов. Наиболее эффективными в этом отношении были ликопид+виферон. Обращает на себя внимание тот факт, что применение иммунокорригирующей терапии (особенно в период лучевого лечения) способствовало повышению миелопероксидазной активности нейтрофилов. Наибольшее влияние на миелопероксидазную активность нейтрофилов оказывали также ликопид с вифероном, слабее действовали т-активин с вифероном.

Результаты настоящего исследования показали, что иммуномодуляторы в составе комплексной терапии способствуют восстановлению розеткообразующей активности моноцитов и нейтрофилов, значительно сниженной при раке эндометрия. Наиболее существенно повышали розеткообразующую активность лейкоцитов крови больных раком эндометрия ликопид+виферон, несколько слабее действовали т-активин+виферон. Возможно, изменения процессов внутрисосудистого ауторозеткообразования под влиянием иммунокорректирующей терапии связано со стабилизацией цитомембран, которая во многом зависит от их липидного состава.

Новые отечественные иммуномодуляторы ликопид и т-активин в комбинации с вифероном являются перспективными средствами иммунологического сопровождения при проведении комплексного лечения рака эндометрия. Применение иммунокорректоров на фоне базисной терапии позволило не только уменьшить выраженность иммунодефицита, но и добиться повышения качества жизни пациенток, провести лучевую и химиотерапию без перерыва и в полном объеме, уменьшив частоту и выраженность осложнений, повысил качество жизни пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Включение отечественного индуктора интерферогенеза ликопида в комбинации с вифероном в комплексную терапию рака эндометрия существенно повышает качество жизни больных, уменьшает частоту и тяжесть химиолучевых осложнений, проявляет тенденцию к увеличению 5-летней выживаемости в среднем на 4,4% и уменьшению 1-годовой летальности пациенток (в среднем на

7,3%).

2. Применение иммунокорректоров позволило снизить численность пациенток с незавершенным в установленный срок лечением с 22,8% до 12,3%.

3. Сопровождение лечения иммунокорректорами способствовало снижению осложнений лучевой терапии. Использование ликопида в комбинации с вифероном уменьшило число вегетативных лучевых реакций в среднем на 11,9%, абактериальных циститов на 7%, ранних лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта на 11,3%, поздних лучевых повреждений на 8,2%. Использование иммунокорректирующих препаратов уменьшило частоту герпетической инфекции у больных раком эндометрия с 11% до 3,6%, а кандидомикоза с 15% до 10,8%.

4. Ликопид и виферон повышают ферментативную активность иммунокомпетентных клеток крови больных раком эндометрия, а у пациенток с минимальным раком полностью восстанавливает содержание а-нафтилацетатэстеразы в лимфоцитах и миелопероксидазы в нейтрофилах, превосходя в этом отношении Т-активин. Ликопид и виферон повышают сниженную у больных раком эндометрия фагоцитарную активность нейтрофилов, оказывают корригирующее влияние на содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови.

5. Применение иммунокорректоров улучшило состояние иммунитета. Под влиянием ликопида с вифероном достоверно увеличился уровень лимфоцитов и их фракций в крови. Повысились содержание в крови СИ 3 +, СИ 4 +, СИ 8 +, СИ 19 + соответственно в 1,5; 1,7; 1,7; 1,5 раза. Отмечался рост хелперного

коэффициента в 2,6 раза.

6. У больных раком эндометрия отмечается тенденция к уменьшению способности лейкоцитов крови к эндогенному ауторозеткообразованию, под влиянием ликопида и виферона число лейкоцитарных ауторозеток в крови увеличивается. Кроме того, выявлено снижение содержания в крови фосфоинозитидов, наиболее выраженное при метастатическом раке. Ликопид в комбинации с Вифероном ускоряет восстановление содержания этих липидов в крови пациенток

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях своевременной диагностики иммунных нарушений у больных раком эндометрия целесообразно включать в комплексное обследование иммунологические методы лабораторной диагностики.
2. Иммунологическое обследование пациенток раком тела матки должно носить характер иммунологического мониторинга и применяться на всех этапах лечения и диспансерного наблюдения.
3. Учитывая тяжесть химиолучевых осложнений, высокую частоту инфекционных осложнений, лечение больных раком эндометрия должно быть комплексным и помимо базисной терапии включать иммунотерапевтические средства.
4. Для повышения качества жизни и уменьшения побочных эффектов от лучевой и химиотерапии стандартное лечение рака эндометрия целесообразно проводить с использованием средств иммунокорректирующей терапии. С этой

целью рекомендуются следующие схемы введения препаратов: ликопид по 10 мг ежедневно перорально в течение 20 дней начиная с 12-го дня после операции или с 1-го дня начала лучевого лечения. Одновременно с ликопидом назначается виферон по 500000 МЕ в одной свече 2 раза в день 20 дней per rectum.

В дальнейшем курсы иммунокорректирующей терапии рекомендуется повторять каждые 4 месяца с момента окончания лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Венедиктова М.Г., Зинченко М.В. «Роль иммунокорректирующей терапии в процессе лучевого и комбинированного лечения рака эндометрия» - Матералы VII Российского форума мать и дитя. Москва 11-14 октября 2005г., стр.371.
2. Зинченко М.В., Венедиктова М.Г., Румянцева И.К., Дедова Л.А.
«Применение ликопида и виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия» - Верхневолжский медицинский журнал №34, 2005г., стр.28-34., ООО «Издательство Триада».
3. Зинченко М.В., Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. «Применение ликопида и виферона для коррекции иммунного статуса больных аденокарциномой эндометрия», XIII Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”, Москва, 3-7 апреля 2006, тезисы.
4. Зинченко М.В., Венедиктова М.Г., Соколов А.А. «Роль ликопида и виферона в профилактике осложнений в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия». Материалы Всероссийского научного

форума «Радиология 2006», Москва, Центр международной торговли 25-27 апреля, стр.87-88.

5. Зинченко М.В., Венедиктова М.Г., Румянцева И.К. «Состояние иммунитета у больных аденокарциномой эндометрия» - Верхневолжский медицинский журнал №4, 2006г., стр.18-19, ООО «Издательство Триада».
6. Зинченко М.В. «Применение ликопида и виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия» - Вопросы онкологии №2, 2006г., стр. 183-186. «Эскулап», Санкт-Петербург.

Заказ..... Тираж 100 экземпляров.

Подписано в печать ---,---,2006.

Отпечатано:.....