

На правах рукописи

**ФЕДЕНКО
АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ
НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ
АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИО- ИЛИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹ 00 36 - аллергология и иммунология

14 00 14 - онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2007 г

Работа выполнена в Государственном научном центре Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства и Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РА ГИ Н

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Пинегин Б В

доктор медицинских наук

Манзюк Л В

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Лусс Л В

доктор медицинских наук, профессор

Хайленко В А

Ведущая организация:

Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «30» мая 2007 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208 017 01 в Государственном научном центре Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства по адресу 115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24, корпус 2 Факс (495)117-10-27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного научного центра Институт иммунологии Федерального Медико-Биологического Агентства

Автореферат разослан «24» апреля 2007 г

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Л С Сеславина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Рак молочной железы (РМЖ) - наиболее часто выявляемая опухоль у женщин В 2002 году в мире диагностировано 1 млн 150 тыс новых случаев, что составляет 23% от всех выявленных опухолей В России в 2003

году зарегистрировано 46 300 новых случаев, динамика показателя смертности за последние 8 лет превысила 13%. Для сравнения, в США абсолютное число женщин, заболевших раком молочной железы в том же 2003 году, составило 211 240 человек, однако, зарегистрировано значительное снижение динамики показателя смертности - на 23%. Это связано с тем, что в развитых странах на регулярной основе осуществляются скрининговые обследования здоровых женщин в возрасте от 40 до 69 лет у 62% женщин этих возрастных групп маммографические исследования проводятся один раз в 12-24 месяца. Такой подход к ранней диагностике рака молочной железы позволил увеличить выявление первичной опухоли размером менее 2 см более чем в 80% новых случаев, что существенно снижает смертность, в особенности, в возрастной группе от 40 до 69 лет. В России рак молочной железы I и II стадии диагностируется лишь в 61,4% случаев (Гарин А М, 2006). Из приведенной выше статистики и на основании имеющихся данных по выбору тактики лечения в зависимости от характеристики опухолевого процесса следует, что процент пациенток, нуждающихся в проведении адьювантного лечения, крайне высок.

С появлением на фармацевтическом рынке новых противоопухолевых препаратов продолжительность жизни больных раком молочной железы значительно увеличилась, но, вместе с тем, и резко возросли требования к качеству жизни. Применение высоко эффективных схем лечения существенно ограничено из-за риска возникновения дозолимитирующей токсичности и развития медикаментозной миелосупрессии, не позволяющей вовремя и полностью завершить курс лечения, что впоследствии может повлиять на отдаленные результаты. Это обстоятельство обосновывает включение в схемы химиотерапии препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, а также способностью опосредованно стимулировать лейкопоз. Например, единичные зарубежные исследования показали, что некоторые препараты, обладающие иммуностропной активностью, стимулируют лейкопоз (Klememan, 1995), а также клинически и статистически значимо улучшают длительность безрецидивного периода и общую выживаемость у больных определенными видами опухолей (Ferlay, 2001). Поэтому поиск таких препаратов, позволяющих уменьшить токсичность и улучшить переносимость при сохранении эффективности химиотерапии у больных раком молочной железы, является

чрезвычайно актуальной задачей, направленной, в первую очередь, на повышение показателя выживаемости и качества жизни больных

Цель работы: Изучить влияние иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адъювантной химио- и химиолучевой терапии у больных раком молочной железы после радикального хирургического лечения

Задачи исследования:

1 Разработать режимы применения иммуномодуляторов ликопида и полиоксидония и их комбинации в сочетании с адъювантной химио- или химиолучевой терапией у больных раком молочной железы

2 Оценить влияние ликопида, полиоксидония и комбинации ликопида и полиоксидония на иммунный статус больных раком молочной железы в процессе адъювантного лечения

3 Оценить влияние ликопида, полиоксидония и комбинации ликопида и полиоксидония на переносимость адъювантной химиотерапии по сравнению с контрольной группой

4. Оценить влияние комбинированной адъювантной химио- и химиолучевой терапии в комплексе с иммуномодулятором полиоксидонием на качество жизни больных раком молочной железы

Научная новизна: Впервые в России показано, что применение отечественных иммуномодуляторов полиоксидония и ликопида в сочетании с адъювантной (послеоперационной) химиотерапией у больных раком молочной железы вызывает положительный иммунный ответ в виде стабильной экспрессии активационных маркеров ICAM-3 (CD50), CD7, CD38, CD95, CD 11b, также экспрессии маркеров CD4, CD20, CD45RA, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, показано положительное влияние полиоксидония в сочетании с адъювантным лечением на качество жизни пациенток, частоту инфекционных осложнений и нежелательных явлений в процессе цитостатической терапии. Изучение влияния данной группы препаратов в комплексе с адъювантной химио- и химиолучевой терапией по схеме PAC у больных раком молочной железы позволило уточнить степень выраженности их лейкопоэтического и иммуностимулирующего действия и определить место данных препаратов в

профилактике иммуно- и миелосупрессии при химиотерапии злокачественных новообразований молочной железы

Практическая значимость работы Полученные в проведенном исследовании научные результаты позволили разработать алгоритм комбинированного применения отечественных иммуномодуляторов полиоксидония и ликопида в сочетании с адьювантной цитостатической и лучевой терапией для больных раком молочной железы Разработанный алгоритм комбинированного применения показал существенное повышение переносимости адьювантной химиотерапии, эффективность и безопасность таких схем лечения, их благоприятное влияние на качество жизни пациенток, а также позволил более четко определить показания к их применению не выявлено преимуществ комбинирования ликопида и полиоксидония как по клиническим данным, так и по изменению показателей иммунного статуса

Апробация работы: По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, 1 из них в центральной научной печати

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и обсуждения собственных исследований и выводов Библиографический указатель включает 142 источника, в том числе 39 отечественных и 103 зарубежных авторов Диссертация иллюстрирована 42 таблицами, 32 рисунками

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 96 больных раком молочной железы после радикального хирургического лечения, которым проведено 384 курса химиотерапии по схеме FAC Больные, включенные в первые две группы исследования «Контроль» и «Полиоксидоний» были разделены методом блоковой рандомизации, сравнение всех исследуемых показателей 3 и 4 групп проводилось с контрольной группой

1 группа Стандарт лечения в комбинации с иммуномодулятором «Полиоксидоний» - 31 пациентка, 124 курса химиотерапии, 93 курса иммунотерапии

2 группа Контрольная группа стандарт лечения без иммуностимулирующей

терапии - 31 пациентка, 124 курса химиотерапии

3 группа Стандарт лечения в комбинации с иммуномодулятором «Ликопид» - 15 пациенток, 60 курсов химиотерапии, 45 курсов иммунотерапии

4 группа Стандарт лечения с применением комбинации двух иммуномодуляторов «Ликопид» + «Полиоксидоний» параллельно - 17 пациенток, 68 курсов химиотерапии, 114 курсов иммунотерапии

В качестве стандарта лечения в данном исследовании применялась полихимиотерапия по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м² в 1 день + Доксорубин 50 мг/м² в 1 день + Циклофосфан 500 мг/м² в 1 день, интервал между курсами 21 день) и лучевая терапия на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока в зависимости от гистологического строения опухоли, объема выполненного оперативного лечения и степени поражения регионарных лимфоузлов Пациентки, которым была показана лучевая терапия, начинали ее получать после 1 курса химиотерапии и далее параллельно с проводимой химиотерапией Иммунотерапия применялась по схеме

Ликопид по 10 мг в таблетках каждый день № 10 с 3-го по 13 дни в интервалах между курсами

Полиоксидоний вводили по 0,006 г в/м через день № 9 с 3-го по 19-й дни в интервалах между курсами

В ходе исследования с целью оценки переносимости и побочных эффектов проводимой иммунотерапии проводился сбор анамнестических данных у пациенток за время перерыва между курсами лечения, а также оценка изменений в показателях периферической крови и их связи с применением иммуномодуляторов

Оценка влияния иммунотерапии на переносимость адьювантной химиотерапии проводилась по оценке токсичности химиотерапии и по процентному и количественному соотношению частоты возникновения инфекционных осложнений в исследуемых группах по сравнению с контрольной

Все пациентки перед началом первого и каждого последующего курса лечения проходили полный контроль гематологических показателей крови, включая общеклинический анализ крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы и

эозинофилы), биохимический анализ крови (глюкоза венозная, креатинин, общий билирубин, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ и ЩФ, ГГТ, ЛДГ, электролиты по показаниям) Оценка токсичности проводилась в соответствии с критериями NCI-CTC v3.0 после каждого курса химиотерапии

Контроль иммунологических показателей проводился по 4 точкам 0 - до начала лечения, 1 - перед 2 курсом химиотерапии, 2 - перед 3 курсом и 3 - перед 4 курсом соответственно Показатели иммунитета оценивали с помощью комплекса методов для оценки иммунного статуса, который включал в себя оценку гуморального иммунитета и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови Иммунофенотипирование основывалось на определении основных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, CD38⁺, HLA-DR, CD95⁺, CD50⁺, CD11b⁺, CD71⁺, CD25⁺) с использованием метода проточной цитофлюориметрии Процент антигенположительных клеток, экспрессирующих дифференцированные антигены, определяли в «гейте» лимфоцитов на проточном цитофлюориметре "FACScan" (Bekton Dickinson, США) В каждом образце накапливали не менее 10000 событий Анализ проводился с использованием программного обеспечения Consort 32 "Lysys IГ версии 1.20 Содержание IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини

Для оценки качества жизни больных использовался специальный опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General) При подведении окончательных результатов для всех групп больных определяется значение среднего утилитарного показателя U, характеризующего изменения качества жизни больных после проведенного лечения Данный опросник состоял из основных и дополнительных вопросов 27 основных вопросов оценивают четыре сферы жизнедеятельности пациентов, а именно

сфера физического благополучия (Physical well-being) - PWB,

сфера социального благополучия (Social/Family well-being) - SWB, сфера эмоционального благополучия (Emotional well-being) - EWB, сфера функционального благополучия (Functional well-being) - FWB Дополнительный параметр ADD, характеризующий токсичность используемых схем химиотерапии, рассчитывали на основании 16 дополнительных вопросов (Additional concerns) В данном исследовании пациенты самостоятельно заполняли опросники четыре

раза, непосредственно перед проведением каждого курса химиотерапии, следовательно, было проведено 4 теста. Для расчетов утилитарных показателей по каждой группе больных использовался комплекс программ RONQLF v 12. Исследование по оценке качества жизни пациенток проводилось в двух из 4 групп: группа больных, получающих стандарт лечения + Полиоксидоний и контрольная группа.

Статистический анализ данных проводился с использованием коммерческого пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Проверка гипотез о виде распределений осуществлялась с помощью критериев Лиллефорса, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Сравнение несвязанных групп проводилось с использованием рангового дисперсионного анализа по Краскел-Уоллису, тестов множественных сравнений, теста Манна-Уитни. Для анализа динамики значений признаков в связанных группах применялся метод непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование включено 96 больных (таблица 1)

Таблица 1. Общая характеристика больных во всех группах

Схема лечения	Кол-во больных	Ср Возраст	Кол-во больных, не завершивших 4 курса	Овари-эктомия, лучевая или хим кастрация	Адьювантная л/т
Контроль	31	49	4	6.5%	29%
FAС + полиоксидоний	31	45	0	16.2%	41.9%
FAС + ликопид	15	50	0	13%	40%
FAС + ликопид + полиоксидоний	18	46.5	0	0	47%

По данным проведенного перед каждым курсом химиотерапии физикального осмотра, лабораторным данным показателей крови и опроса динамики состояния пациентов в перерыве между курсами химиотерапии на фоне

проводимой иммунотерапии показана хорошая переносимость всех исследуемых препаратов. Нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемых иммуномодуляторов, за время проведения данной работы не зарегистрировано. Отмечена хорошая переносимость иммунотерапии во всех группах, проявляющаяся отсутствием побочных эффектов.

В результате химиотерапии у большинства больных отмечалась медикаментозная миелосупрессия, проявляющаяся чаще нейтропенией различной степени тяжести, и, как следствие, различного рода инфекционными осложнениями.

Так, в 4 контрольной группе частота возникновения, как нейтропении, так и инфекционных осложнений была наибольшей (Таблица 2), при этом отмечалась более высокая степень нейтропении, по сравнению с другими группами. В остальных 3 группах, наоборот, отмечена тенденция к снижению степени нейтропении и полное отсутствие токсичности 4 степени. В группах 2 («Липолипид») и 3 («Липолипид+Полиоксидоний») токсичность 3 и 4 степени не зарегистрирована.

В контрольной группе четырем пациенткам проведено только 3 курса химиотерапии ввиду развившейся нейтропении - 3 степени у 3 (9,7%) пациенток, - 4 степени у 1 (3,2%) пациентки, у 2 (6,5%) пациенток после второго курса лечение осложнилось развившимся ОРВИ, еще у 2 пациенток (6,5%), также после 2 курса лечение осложнилось развившимся острым бронхитом и у 1 (3,2%) пациентки после 1 курса лечения было отмечено нагноение послеоперационной раны.

В группе с полиоксидонием у 5 пациенток лечение было отложено после 2 курса в связи с нейтропенией 2 степени у 3 (9,7%) пациенток, 3 степени у 2 (6,5%) пациенток и у 1 (3,2%) пациентки после 3 курса 3 степени. Также у 1 (3,2%) пациентки зарегистрировано ОРВИ после 3 курса.

В группе с липолипидом все пациентки закончили все 4 курса адъювантной химиотерапии, однако 1 пациентке был отложен последний курс химиотерапии ввиду развившейся нейтропении 2 степени (6,6%).

В группе с комбинацией иммуномодуляторов все пациентки закончили все 4 курса адъювантной химиотерапии, однако 2 пациенткам были отложены 3 курса химиотерапии ввиду нейтропении 2 (11,7%) степени в 2-х случаях и ОРВИ в 1 (5,8%).

По приведенным данным видно, что наименьшие проявления нейтропении

отмечены в группе 2 «Ликопид», затем в группе 3 «Ликопид+Полиоксидоний», и 1 «Полиоксидоний» Другие проявления гематологической токсичности не оценивались ввиду отсутствия клинической значимости

Из приведенных ниже данных (таблица 2) следует, что максимальное число случаев инфекционных осложнений наблюдалось в контрольной группе по сравнению с группами больных, получавших помимо стандартной, иммуномодулирующую терапию, что, вероятнее всего, связано с истинно иммуномодулирующей активностью исследуемых препаратов Исследование проводилось в благоприятный по эпидемиологической обстановке период, что позволяет исключить влияние внешней среды на заболеваемость пациенток и свидетельствует о выраженном иммуностимулирующем действии исследуемых препаратов, что было экспериментально подтверждено при изучении влияния этих иммуномодуляторов на показатели иммунного статуса пациенток

Таблица 2 Основные проявления гематологической токсичности и инфекционно-воспалительных осложнений в ходе всего курса лечения

Осложнения	Контроль	Полиоксидоний	Ликопид	Ликопид + Полиоксидоний
Нейтропения 2 ст	0	3(9 7%)	1(6 6%)	2(11 7%)
Нейтропения 3 ст	3(9 7%)	2(6 5%)	0	0
Нейтропения 4 ст	1(3 2%)	0	0	0
Нагноение п/о раны	1(3 2%)	0	0	0
ОРВИ	1(3 2%)	1(3 2%)	0	1(5 8%)
Острый бронхит	2(6 5%)	0	0	0

Качество жизни рассматривается как один из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения больных и один из критериев эффективности лечения

Ниже представлены сравнительные результаты изучения показателей качества жизни в исследуемых группах 1 «Контроль» и 2 «Полиоксидоний»

Показатели основных сфер жизнедеятельности больных по группам наблюдения до и после лечения

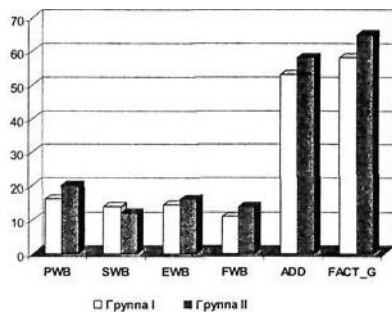
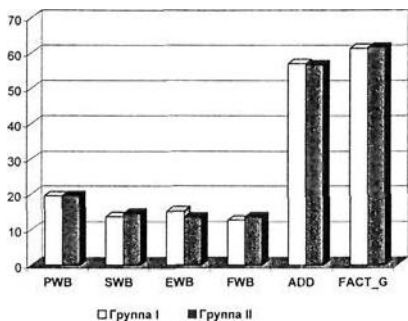


Рис.2 После лечения

Рис.1 До лечения

Из диаграмм (Рис.1-2) следует, что в Группе 1 «Контроль» качество жизни больных в сфере социального и эмоционального благополучия практически не изменилось (не отмечено значительной разницы между начальными и конечными точками контроля, то есть, между 1-м и 4-м тестами), а показатели физического (PWB) и функционального благополучия (FWB) снизились примерно на 1,5 значения. В Группе 2 «Полиоксидоний» наблюдается небольшое, но стабильное повышение показателей общего профиля: физического благополучия (PWB более чем на 1 значение) и эмоционального благополучия (EWB на 3 значения), а также снижение показателя социальной сферы (SWB на 1 значение). Использование химиотерапии по схеме FAC+полиоксидоний не повлияло на уровень физической адаптации пациентов.

Что касается токсических проявлений химиотерапии, очевидно, что при использовании только схемы FAC качество жизни больных значительно ухудшилось: показатель ADD снизился на 4 значения. В случае применения режима 2 (FAC+полиоксидоний) дополнительный показатель ADD не только не снизился, а, напротив, вырос на 1 значение. Это может свидетельствовать о том, что влияние полиоксидония является фактором, положительно влияющим на качество жизни больных.

Средние результирующие величины утилитарных показателей, полученных в результате математической обработки, представлены в таблице 3.

Таблица 3 Средние результирующие величины утилитарных показателей

№ теста	Схема Лечения	PWB	SWB	EWB	FWB	ADD	FACTG
I	FAC	19,6	13,8	15,2	12,8	57,1	61,4
	FAC+ полиоксидоний	19,6	14,7	13,6	13,8	56,7	61,7
II	FAC	17,9	14,2	15,2	12,3	55,8	59,6
	FAC+ полиоксидоний	20,4	14,2	15,9	13,5	57,1	64,0
III	FAC	18,1	14,0	14,9	11,8	54,2	58,7
	FAC+ полиоксидоний	20,5	13,7	16,1	13,3	57,5	63,6
IV	FAC	17,9	13,8	15,0	11,4	53,2	58,2
	FAC+ полиоксидоний	20,8	13,5	16,6	13,9	57,6	64,9

Затем был проведен расчет среднего утилитарного показателя U , оценивающего изменения качества жизни больных в результате проведенного лечения. Данный показатель равен разнице значений суммарного показателя FACT_G в начальной и конечной точках исследования. В нашем случае средний показатель U представляет собой разницу значений FACT_G для 1-го и 4-го тестов (табл. 3). Расчеты показали, что для Группы 1 $U_1 = -3$, т.е. проведенное лечение не оказало положительного влияния на качество жизни пациентов. Для Группы 2 средний показатель имеет небольшое (но положительное) значение $U_2 = 3$. Таким образом, применение полиоксидония в интервале между курсами химиотерапии способствует некоторому улучшению показателей качества жизни у больных РМЖ.

Для проверки значимости различий в средних значениях при попарном сравнении тестов использовался дисперсионный анализ. Полученные результаты для Группы 1 указывают на то, что лишь для дополнительного параметра ADD различия между 1-м и 4-м тестами статистически значимы, чего нельзя сказать об остальных парах сравниваемых тестов. Эти различия указывают на ухудшение состояния больных и на отрицательное влияние токсичности химиотерапевтических препаратов на качество их жизни. Результаты дисперсионного анализа для Группы 2 показали, что лишь для утилитарного показателя EWB, характеризующего эмоциональное состояние больного, с вероятностью 95% можно утверждать, что 1-й и 4-й тесты достоверно различаются, и это позитивные изменения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение полиоксидония в интервалах между курсами химиотерапии по схеме РАС сопровождается улучшением как основных, так и дополнительных показателей качества жизни больных РМЖ. Режим удобен для амбулаторного применения и может быть рекомендован в качестве сопроводительной терапии у онкологических больных.

Исследование влияния ликопида и комбинации ликопида и полиоксидония на качество жизни в данном исследовании не проводилось.

Оценка иммунного статуса пациентов в процессе лечения

Для обоснования выбора исследуемых групп нами был проведен предварительный эксперимент по изучению влияния иммуномодулирующих препаратов на продукцию ФНО- α макрофагами, полученными из моноцитов периферической крови здоровых доноров, в результате которого были получены следующие данные (таблица 4). Цель предварительного исследования - сравнить результаты продукции фактора некроза опухоли и использовать их при составлении групп.

Таблица 4. Продукция ФНО- α макрофагами, полученными из моноцитов периферической крови здоровых доноров, где ПО-полиоксидоний, ГМДП-Ликопид

Донор	Спонт	ПО	ГМДП	по+ГМДП	ГМДП+по
1	0	2980,3	481,65	3203,1	5263,6
2	0	2443,9	866,9	4300,4	3154
3	0	2103,9	1197,4	4222,97	3652,6
4	0	134,1	515,65	1356,1	2685,65
5	0	2848,1	362,7	4604,5	5414,68
6	48,3	1193,3	704,2	856,7	1340,3
M \pm 50	8,1 \pm 19,7	1950,6 \pm 1096,0	688,1 \pm 306,5	3090,6 \pm 1616,5	3585,1 \pm 1562,3
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Спонтанная продукция ФНО- α , в среднем, составляла 8,1 \pm 19,7, после стимуляции макрофагов полиоксидонием 1950,6 \pm 1096,0, ликопидом 688,1 \pm 306,5, полиоксидоний+ликопид 3090,6 \pm 1616,5. Полученные результаты с имеющимися

литературными данными послужили основанием при составлении исследуемых групп

Для установления эффективности влияния лекарственных препаратов на определенный контролируемый показатель иммунной системы мы применили непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney), позволяющий анализировать эффективность препаратов при нарушении условий на нормальность распределений и равенство дисперсий. Достоверное различие в нулевой фазе исследования является основанием к прекращению дальнейшего анализа. Главное условие - выборки в нулевой фазе должны принадлежать к одной генеральной совокупности.

При анализе эффективности препаратов выявлены достоверные различия по следующим показателям (фаза 0- до лечения, 1- перед 2 курсом, 2- перед 3 курсом, 3- перед 4 курсом)

Абсолютные показатели CD4 достоверно различаются в двух выборках, а именно, во второй и третьей фазах лечения в группах «ликопид» и «полиоксидоний» они достоверно выше, чем в контрольной группе. Таким образом, можно предположить влияние исследуемых препаратов на абсолютные показатели CD4 в группах «ликопид» и «полиоксидоний». Данные показатели в группах «контроль», «ликопид+полиоксидоний» принадлежат к одной генеральной совокупности.

Относительные показатели CD20 в первой и третьей фазах исследования в группе «ликопид», во второй и третьей фазах в группе «полиоксидоний», достоверно выше, чем в контроле. Показатели в группах «контроль», «ликопид+полиоксидоний» принадлежат к одной генеральной совокупности (Рис 3)

Относительные показатели CD38 в первой и третьей фазах исследования в группе «ликопид» оказались выше, чем в контрольной группе (Рис 6)

Абсолютные показатели CD16 и CD11b достоверно выше в группе «ликопид» в первой, второй и третьей фазах лечения, а в группе «полиоксидоний» - во второй, третьей в отличие от контрольной группы (Рис 8)

Абсолютные показатели CD45RA в группе «ликопид» и «полиоксидоний» в первой, второй и третьей фазах оказались достоверно выше, чем в контрольной группе (Рис 5)

Относительные показатели CD4 в группе «ликопид+полиоксидоний» в третьей фазе лечения оказались достоверно выше, чем в контрольной (Рис 10)

Относительные показатели CD11b в группе «ликопид+полиоксидоний» в первой и третьей фазах лечения достоверно выше, чем в контрольной (Рис 7)

Показатели иммуноглобулинов класса G (IgG) оказались достоверно выше в группе «полиоксидоний» в первой и третьей фазах лечения, чем в контрольной группе (Рис 10)

Известным является и тот факт, что иммуномодуляторы в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы при иммунодефицитных состояниях. При этом увеличивается абсолютное число лимфоидных клеток, а также число лимфоцитов относящихся к определенным субпопуляциям, например, CD3, CD4, CD8, NK-клеток. Кроме того, к восстанавливающим эффектам отечественных иммуномодуляторов относится способность активировать функциональные свойства иммунокомпетентных клеток, стимулировать фагоцитарную и бактерицидную активность лейкоцитов, бласттрансформацию лимфоцитов, NK-литическую активность, продукцию цитокинов, интерферонов.

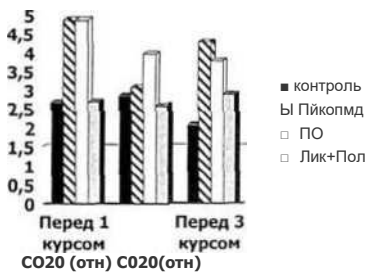


Рис.3 CO2O(отн) медианы

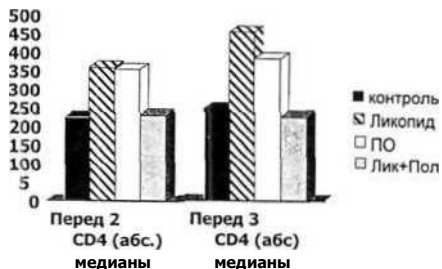


Рис.4 CO4(абс) медианы

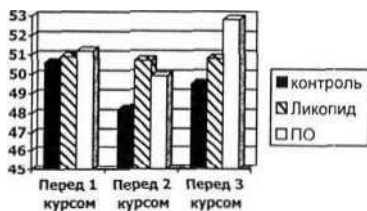


Рис. 5 CO45PA(отн) медианы

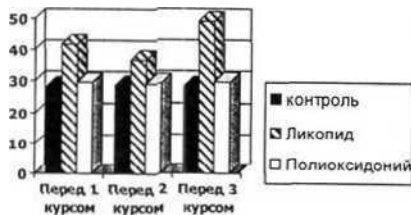


Рис. 6 CO38(отн) медианы

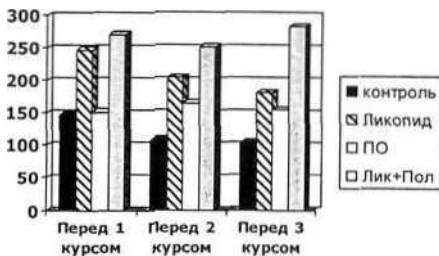


Рис. 7 CO11b(абс) медианы

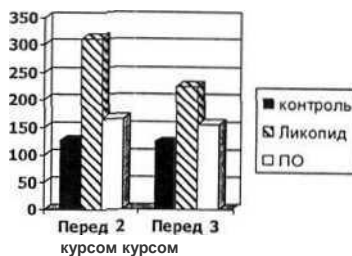


Рис. 8 CO16(абс) медианы



Рис. 9 CO4(абс) медианы

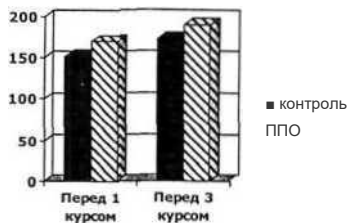


Рис. 10 1dC медианы

Цель проведенного нами исследования - определить восстанавливающую способность примененных иммуномодуляторов и их комбинации на показатели иммунного статуса после проведенной химио- или химиолучевой терапии

Таким образом, из проведенного анализа полученных результатов, можно заключить, что в результате применения препаратов ликопид и полиоксидоний отмечается эффективное увеличение экспрессии рецептора CD4 в группах, получавших препарат, в отличие от контрольной группы, что может рассматриваться как увеличение числа лимфоцитов. Повышение активационных маркеров CD38, CD11b после применения ликопид свидетельствует об увеличении числа активированных лимфоцитов. Повышение маркера CD16 и CD45RA в группах, получавших ликопид и полиоксидоний, говорит об увеличении числа NK-клеток, возможном повышении противоопухолевой защиты и увеличении числа лимфоцитов. Повышение уровней IgG в группе, получавшей полиоксидоний, может свидетельствовать об активации гуморального иммунитета и повышении резистентности организма к различного рода инфекции. В группе ликопид+полиоксидоний отмечается повышение CD20, маркера зрелых В-лимфоцитов. Повышение CD4 маркера в группе ликопид+полиоксидоний, может служить качественной оценкой влияния препарата на лимфоцитарное звено иммунной системы. Активация иммунной системы, как известно, повышает устойчивость к различным инфекциям, что особенно актуально для периода иммуносупрессии, вызванной химио- или химиолучевой терапией. Активация иммунитета также важна в плане восстановления параметров иммунного статуса в целом.

Параллельно с этим критерием нами использован также непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Walhs). Этот критерий позволяет оценивать эффективность лекарственных средств одновременно в нескольких группах. При использовании данного критерия необходимо соблюдение условия, при котором в нулевой фазе исследования контрольная группа и группа, принимавшая определенный препарат, должны принадлежать к одной генеральной совокупности. Статистический анализ проведен с

помощью программы STATISTICA 6.0

При анализе статистических данных с помощью этого критерия, можно сравнить группы между собой и с контролем, однако в большинстве случаев это затрудняется из-за того, что группа контроля и группа сравнения в нулевой фазе исследования достоверно различаются, и дальнейшее сравнение эффективности препаратов между собой теряет смысл

Анализ статистических данных выявил следующее

1 Наблюдается достоверное различие абсолютного числа лимфоцитов у больных в группе «ликопид» во второй и третьей фазах исследования от показателей в контрольной группе

2 Выявлено достоверное отличие абсолютного показателя лимфоцитов CD4 в группах «ликопид» и «полиоксидоний» в третьей фазе исследования от показателей в контрольной группе. Достоверного различия этого показателя между группами ликопид и полиоксидоний не обнаружено

3 Выявлено достоверное отличие относительного показателя лимфоцитов CD20 в группах «ликопид» и «полиоксидоний» в первой и третьей фазах исследования от контрольной

4 В группе «ликопид» относительный показатель CD38 в первой и третьей фазах исследования и абсолютный показатель CD38 во всех фазах достоверно отличаются от этих показателей в контрольной группе

5 Относительные величины показателя CD11b в группе «ликопид» в первой и третьей фазах исследования и абсолютные величины показателя CD11b во всех фазах исследования достоверно отличаются от таковых в контрольной группе. Абсолютные величины этого показателя в группе «полиоксидоний» в третьей фазе исследования достоверно отличаются от таковых в контрольной группе. Достоверных различий этого показателя между группами «ликопид» и «полиоксидоний» не выявлено

6 Абсолютные значения показателя CD50 в группе «ликопид» и «полиоксидоний» во второй и третьей фазах исследования достоверно отличается от таковых в контрольной группе. Достоверных различий этого показателя между группами «ликопид» и «полиоксидоний» не выявлено

7 Абсолютные значения показателя CD45RA в группах «ликопид» и «полиоксидоний» в третьей фазе исследования достоверно отличаются от

таковых в контрольной группе Достоверного различия между группами ликопид и полиоксидоний не выявлено

8 Абсолютные значения показателя CD7 в группе «ликопид» во второй и третьей фазах исследования достоверно отличаются от таковых в контрольной группе

9 Абсолютные значения показателя CD95 в группе «ликопид» во второй и третьей фазах исследования достоверно отличаются от таковых в контрольной группе

Сравнительный анализ с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса показал, что исследованные показатели в группах «полиоксидоний» и «ликопид» достоверно отличаются от таковых в контрольной группе, однако, достоверного различия этих показателей в группах «ликопид» и «полиоксидоний» не выявлено

Поэтому, вывод о том, что в группе ликопид показатели достоверно выше или ниже, чем в группе полиоксидоний, или же наоборот, будет неверным. Проведя сравнительный анализ иммунного статуса, используя несколько непараметрических критериев, можно заключить, что препарат мурамил-пептидной природы ликопид и синтетический препарат полиоксидоний у пациенток РМЖ вызывает более мощный иммунотерапевтический эффект, чем в контроле. Этот эффект выражен стабильной экспрессией таких активационных маркеров, как ICAM-3 (CD50), CD7, CD38, CD95, CD 11b, в отличие от контрольной группы. Кроме того, отмечается эффективность использования ликопид и полиоксидония у пациенток РМЖ по абсолютному показателю лимфоцитов, экспрессии маркеров CD4, CD20, CD45RA, несмотря на проведенную химиотерапию. В группе полиоксидоний наблюдается достоверное отличие показателей иммуноглобулинов IgG в первой и третьей фазах исследования.

В контрольной группе на протяжении всех фаз наблюдается характерная тенденция к снижению всех показателей иммунного статуса после проведенной химио- или химиолучевой терапии. Показатели иммунной системы в группе ликопид+полиоксидоний отличаются от контрольной только по относительному показателю CD11b в первой и третьей фазах, CD20, CD4. Остальные показатели группы ликопид+полиоксидоний достоверно отличались от

показателей группы контроль в нулевой фазе, что не дает возможности сравнивать показатели в остальных фазах

Подводя итоги по оценке эффективности иммуномодулятора ликолипид на показатели иммунного статуса, выявлено

1 повышение лимфоцитов (абс) в фазе 2, 3, в отличие от 2 группы контроля,

2 повышение CD4 в фазе 2, 3, в отличие от группы контроля

3 CD20 выше в фазе 1, 3, чем в группе контроля

4 CD38 выше в фазе 1, 3, чем в группе контроля

5 CD11 b в фазе 1, 2, 3 выше, чем в группе контроля

6 CD16 в фазе 1, 2, 3 выше, чем в группе контроля

7 CD50 в фазе 2, 3 выше, чем в группе контроля

8 CD45RA в фазе 1, 2, 3 выше, чем в группе контроля

9 CD95 в фазе 2, 3 выше, чем в группе контроля

10 CD7 в фазе 2, 3 выше, чем в группе контроля

При оценке эффективности иммуномодулятора полиоксидоний на показатели иммунного статуса, выявлено

1 повышение CD4 в фазе 2, 3, в отличие от группы контроля

2 CD20 выше в фазе 2, 3, чем в группе контроля

3 CD11b в фазе 2, 3 выше, чем в группе контроля

4. CD16 в фазе 2, 3 выше, чем в группе контроля

5 CD50 в фазе 2, 3 выше, чем в группе контроля

6 CD45RA в фазе 3 выше, чем в группе контроля

7 IgG в фазе 1, 3 выше, чем в группе контроля

При оценке эффективности комплексного применения иммуномодуляторов ликолипид+полиоксидоний на показатели иммунного статуса, выявлено

1 повышение CO4 в фазе 3, в отличие от группы контроля

2 CD11b в фазе 1, 3 выше, чем в группе контроля

Таким образом, можно предположить, что ликолипид и полиоксидоний активируют иммунную систему, в результате чего, клетки иммунной системы более устойчивы к иммуносупрессивному действию химио- или химиолучевой терапии

Полученные результаты в очередной раз доказывают эффективность восстанавливающих и активирующих иммунную систему свойств иммуномодулирующих препаратов при проведении реабилитационной терапии не только при иммунодефицитных состояниях, но и при проведении химио- или химиолучевой терапии у пациенток РМЖ

При оценке результатов иммунологического статуса пациенток РМЖ выявлена четкая связь между относительными и абсолютными показателями, показывающая, что иммуносупрессивное действие химио- или химиолучевой терапии остается мощным фактором, подавляющим не только опухолевые клетки, но и лейкопоэз в целом. Иммуностимулирующая терапия препаратами ликолипид, полиоксидоний, комбинацией ликолипид+полиоксидоний, проведенная с учетом литературных данных, не исключает возможность непрямого лейкопоэтического эффекта у больных РМЖ. Исходя из множества литературных данных, свидетельствующих о мощных иммуностимулирующих эффектах выбранных препаратов, мы предположили, что индукция синтеза провоспалительных Th1-зависимых цитокинов необходима для последующей стимуляции выработки провоспалительными цитокинами колониестимулирующих факторов, участвующих в стимуляции лейкопоэза.

Полученные данные, свидетельствующие об активации иммунной системы, позволяют предположить о подтверждении выбранной гипотезы.

Проведенный анализ параметров иммунного статуса свидетельствует о целесообразности проведения иммунотерапии у пациенток РМЖ, а также эффективности иммуностимулирующих препаратов на фоне иммуносупрессии, вызванной химио- или химиолучевой терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного исследования разработана схема применения иммуномодуляторов в комбинации с режимами химиотерапии. Использование данной группы препаратов параллельно с курсами химиотерапии значительно улучшает качество жизни пациентов, уменьшает частоту возникновения инфекционных осложнений и снижает явления токсичности химиотерапии.

Целесообразно применять иммуномодуляторы в монорежиме, так как

при комбинированном применении получены более низкие результаты, как по изменению показателей иммунного статуса, так и по снижению проявлений токсичности химиотерапии и инфекционных осложнений

К применению могут быть рекомендованы оба препарата полиоксидоний и ликопид по следующим схемам

Ликопид принимается по 10 мг в таблетках каждый день №10 с 3-го по 13 дни в интервалах между курсами

Полиоксидоний вводится по 0,006 г в/м через день № 9 с 3-го по 19-й дни в интервалах между курсами

К моменту окончания исследования появилась новая лекарственная форма препарата полиоксидоний - суппозитории по 6 и 12 мг, что может значительно улучшить качество жизни пациенток, избавив от необходимости делать внутримышечные инъекции, однако биодоступность данной формы препарата в комбинации с химиотерапией и выраженность иммуностимулирующего эффекта пока изучены не были

Итак, учитывая полученные данные о иммуностимулирующем действии препаратов, о снижении частоты инфекционных осложнений и снижении проявлений гематологической токсичности, ликопид и полиоксидоний могут быть рекомендованы в качестве сопутствующей терапии в перерывах между курсами полихимиотерапии у больных раком молочной железы

ВЫВОДЫ

- 1 Ликопид, полиоксидоний и их комбинация в качестве сопутствующей терапии между курсами полихимиотерапии по схеме FAC +/- лучевая терапия показали хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов
- 2 Проведя сравнительный анализ иммунного статуса, используя несколько непараметрических критериев, можно заключить, что препарат мурамил-пептидной природы ликопид и синтетический препарат полиоксидоний вызывает хороший иммунный и терапевтический эффект у пациенток РМЖ. Этот эффект выражен стабильной экспрессией таких активационных маркеров, как ICAM-3 (CD50), CD7, CD38, CD95, CD 11 b, в отличие от контрольной группы. Кроме того, отмечается эффективность использования ликопида и полиоксидония у пациенток РМЖ по абсолютному показателю

лимфоцитов, экспрессии маркеров CD4, CD20, CD45RA, несмотря на проведенную химиотерапию В группе с полиоксидонием в отличие от контрольной, не происходит понижения важного показателя гуморального иммунитета IgG

- 3 Эффективность терапии подтверждена достоверным снижением токсичности химиотерапии в виде уменьшения степени нейтропении в исследуемых группах, снижением частоты инфекционных осложнений на 75% в группе с полиоксидонием, 100% в группе с ликопидом и 55% в группе с комбинацией иммуномодуляторов
- 4 Не выявлено преимуществ комбинирования ликопида и полиоксидония как по клиническим данным, так и по изменению показателей иммунного статуса
- 5 Проведенное исследование показало, что применение полиоксидония в интервалах между курсами химиотерапии по схеме FAC сопровождается улучшением как основных, так и дополнительных показателей качества жизни больных РМЖ
- 6 Ликолипид и полиоксидоний могут быть рекомендованы в качестве сопутствующей терапии в интервалах между курсами полихимиотерапии у больных РМЖ ввиду высокой эффективности и безопасности

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1 Комарова Л Е , Манзюк Л В , Артамонова Е В , Юдина С В , Феденко А А Влияние иммуномодулятора Полиоксидоний на качество жизни больных раком молочной железы, получающих адьювантную химиотерапию Российский биотерапевтический журнал, 2004, №3, том 3, с 72-78
- 2 Манзюк Л В , Артамонова Е В , Кадагидзе З Г , Короткова О В , Чистяков С С , Феденко А А Результаты применения полиоксидония у больных раком молочной железы Применение иммуномодулятора полиоксидоний в онкологии НПО Петровакс фарм, Москва, 2005, с 22-25
- 3 Манзюк Л В , Артамонова Е В , Кадагидзе З Г , Короткова О В , Чистяков С С , Феденко А А Применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония у больных раком молочной железы в комплексе с адьювантной химиотерапией Медицинский вестник, 2006, № 15 (358), с 15

Подписано в печать 17 04 07 г Формат 60x84/16 Тираж 100 экз Заказ № 140
Отпечатано в службе множительной техники ГУ РОНЦ им Н Н Блохина РАМН
115478, Москва, Каширское ш , 24