

Влияние Имунофана на некоторые показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунитета у больных раком молочной железы на фоне специального лечения.

О.В. Лысенко, Н.В. Барашкова, Т.Н. Коробкова, Е.С. Можарова, А.А. Пинегин.

ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская Академия;

ОГУЗ Амурский областной онкологический диспансер.

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) встречается практически у каждого больного со злокачественной опухолью и усугубляется на этапах химио-лучевого лечения. Выраженные клинические проявления синдрома (астеновегетативные, диспепсические нарушения) не только отрицательно влияют на самочувствие пациентов, снижая показатели качества их жизни, но и ограничивают сроки проведения этапов специального лечения. Установлено так же, что длительная интенсивная интоксикация приводит к регистрируемым изменениям иммунного статуса пациентов, а иммуномодуляция улучшает эти показатели.

К одному из перспективных методов иммунокоррекции относится использование Имунофана. Результаты применения пептидного препарата Имунофан в комплексной терапии онкологических больных демонстрируют достижение двух эффектов: коррекцию окислительно-антиокислительного статуса и стимуляцию иммунной системы организма. Обнаруженные свойства оригинального пептидного препарата позволяют отнести его к новому классу биологически активных соединений – пептидным иммунооксидредуктантам.

Этот препарат модернизирует побочные действия химио-лучевого воздействия и позволяет улучшить самочувствие онкологических больных.

Цель исследования: оценить влияние Имунофана на некоторые показатели эндогенной интоксикации и иммунитета у больных раком молочной железы на этапах специального лечения.

Материал и методы исследования.

Обследовано 56 больных раком молочной железы в возрасте от 40 до 76 лет (средний – $57,9 \pm 2,6$ лет). У всех пациентов диагноз был подтверждён морфологически. Среди обследуемых оперативное лечение ранее получали 57,0% (n=49) человек.

К моменту начала исследования состояние больных расценивалось как удовлетворительное у 52 пациентов, среднетяжёлое – 4.

Анализ выраженности ведущих симптомов по результатам субъективной оценки пациентами определялся по оригинальной 5-бальной шкале (от 0 до 4 баллов), где 0 – симптом отсутствует, 1 – выражен слабо, 2 – умеренно, 3 – сильно и 4 – очень сильно. Полученные цифры у каждого больного суммировались и вычислялся средний показатель на группу. Расчёт лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) проводился по формуле Я.Кальф-Калифа (1941).

Лабораторное иммунологическое обследование проводилось методом проточной лазерной иммуноцитофлуориметрии. Анализ клеточных популяций проводился при помощи стандартного набора моноклональных антител для иммунофенотипирования клеток крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22). Иммунограмма так же включала концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и нейтрофильный фагоцитоз (фагоцитоз поглощения, резервный литический потенциал по результатам НСТ-теста).

В качестве контрольных значений использовались нормативные показатели, полученные в лаборатории иммунологии Амурской областной клинической больницы при обследовании групп практически здорового населения и рекомендованные в качестве региональной нормы. Оценка иммунного профиля больных проводилась в первый и 30-й дни наблюдения.

С целью оценки эффективности различных подходов к лечению все больные (n=56) были распределены на две группы, состав которых был обусловлен критериями сопоставимости. Основную группу составили 34 больных, у которых на фоне лечения применялся Имунофан – однократно, ежедневно, курс лечения 8 – 10 инъекций перед химиолучевой терапией и операцией с последующим продолжением курса в течение всего периода лечения.

Имунофан уменьшает интенсивность патологического процесса в печени и стимулирует антиокислительную систему, что приводит к снижению уровня пероксидации липидов и к стабилизации клеточных мембран. Применение Имунофана у онкологических больных позволяет устранить нарастание вегетосудистых реакций, предотвратить драматическое угнетение гемопоэза и иммунитета, обеспечить успешное и полное проведение специфической химиотерапии, получить оптимальный фармакоэкономический эффект и значительно сократить длительность реабилитационного периода между курсами полихимиотерапии (ПХТ).

Контрольная группа была представлена 22 больными, которые так же получали базисное лечение, но без применения иммунооксидредуктанта.

Оценка эффективности лечения проводилась по динамике результатов оценки субъективной выраженности симптомов и значений ЛИИ (на 10-й, 30-й дни), динамике показателей иммунного статуса (на 30-й день).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента, с использованием стандартного пакета программ «STATGRAF».

Результаты и их обсуждение.

В соответствии с требованиями специального лечения онкобольных определение приоритета терапевтического воздействия исходит из показателей «качества жизни». На первом этапе исследования нами была изучена выраженность ведущих симптомов по результатам субъективной оценки пациентами (табл. 1).

Таблица 1.

Динамика субъективной выраженности отдельных симптомов и ЛИИ у больных сравниваемых групп (n=56).

Симптом	Средние значения (M±t)				
	до лечения, все больные (n=56)	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=22)	
		На 10 день	На 30 день	На 10 день	На 30 день
Слабость общая	3,1±0,26	*1,2±0,09	2,6±0,21	2,9±0,44	3,1±0,41
Боль	2,1±0,11	0,4±0,32	0,5±0,08	0,7±0,09	0,6±0,10
Слабость мышечная	2,1±0,07	*1,1±0,07	2,0±0,31	2,1±0,26	2,1±0,31
Кашель	1,6±0,07	0,3±0,01	0,3±0,05	0,2±0,03	0,2±0,04
Затрудненное дыхание	1,4±0,06	1,1±0,08	1,2±0,20	1,0±0,20	1,2±0,31
Одышка	1,3±0,03	0,7±0,05	0,7±0,07	0,8±0,11	0,7±0,12
Повышение температуры	0,9±0,06	*0,2±0,01	0,9±0,05	0,9±0,11	1,2±0,12
Снижение аппетита	0,9±0,07	*0,2±0,01	0,8±0,06	0,6±0,09	1,4±0,22
ЛИИ	2,07±0,43	*1,07±0,23	1,7±0,32	1,93±0,37	2,19±0,46

Исследования показали, что субъективно самочувствие больных определяется такими симптомами как общая слабость (3,1±0,2 балла), боль (2,1±0,1 балла), мышечная слабость (2,1±0,07 балла), кашель (1,6±0,07 балла), затрудненное дыхание (1,4±0,06 балла), одышка (1,3±0,03 балла), повышение температуры тела (0,9±0,06 балла), снижение аппетита (0,9±0,07 балла) и др.

Синдромальное распределение симптомов выявило, что ведущее место в структуре проявлений рака молочной железы занимают синдромы: эндогенной интоксикации (100%; n=56), диспепсического расстройства (76,7%; n=42) и полинейропатии (n=32)

Результаты вычисления среднего значения ЛИИ так же свидетельствовали в пользу явлений интоксикации – 2,07±0,43.

Оценка иммунного статуса этих больных показала присутствие выраженных нарушений во всех звеньях иммунитета (табл. № 2).

Таблица № 2

Показатели иммунного статуса больных раком молочной железы

Показатели иммунного статуса	Средние значения (M+m)	
	Основная группа (n=34)	Контрольная (норма)
Лейкоциты (кл/мкл)	6580±840	6000±800
Лимфоциты (%)	29,1±2,0	33,0±1,6
Абс. число (кл/мкл)	1741,5±210	2000,0±124
CD3+ – Т-лимфоцит (%)	66,1±3,4	60,0±3,2

Абс. число (кл/мкл)	1288,6±131	1300±106
CD4+ – Т-лимфоц. (хелп /индук.) (%)	*31,5±3,0	40,0±2,8
Абс. число (кл/мкл)	***662,1±71	1000,0±98
CD8+ – Т-лимфоциты (цитотоксические/супрессоры) (%)	28,1±2,3	25,0±2,4
Абс. число (кл/мкл)	536,9±82	500,0±64
CD4+/CD8+ (ИР)	1,17±0,04	2,0±0,5
CD22+ – В-лимфоциты (%)	11,4±1,9	8,0±1,1
Абс. число (кл/мкл)	202,3±43	150,0±32
CD 16+ – NK-клетки (%)	14,7±2,1	16,0±1,8
Абс. число (кл/мкл)	294,6±31	350,0±36
Иммуноглобулины:		
А (мг%)	271,9±39	190,0±46
М(мг%)	158,4±32	150,0±32
Г (мг%)	1344,2±126	1100±102
ЦИК (опт.ед.)		
Мелкомолекулярные	**209,8±42	100,0±22
Среднемолекулярные	***39,8±2,1	20,0±1,2
Крупномолекулярные	*12,7±1,9	7,0±0,6
Фагоцитоз поглощения Нф (%)	****69,1±3,9	90,0±4,6
НСТ-тест спонтанный (%)	12,9±1,8	10,0±1,4
стимулир. (%)	***18,1±2,2	30,0±2,8

*P<0,05; **P<0,02; ***P<0,01; ****P<0,001 – достоверные различия с нормой

Нарушения со стороны Т-клеточного звена проявлялись в виде достоверного снижения абсолютного (P<0,01) и относительного (P<0,05) чисел Т-хелперов/индукторов (CD4+) иммунорегуляторного индекса. Отмечалось некоторое снижение абсолютного и относительного чисел натуральных киллеров (N K) (CD16+).

Относительное и абсолютное значения В-лимфоцитов (CD22+) напротив имели тенденцию к увеличению, что коррелировало с напряжением гуморального звена, проявляющемся в гиперпродукции IgA и IgG, а также достоверным увеличением всех классов ЦИК.

Анализ полученных этих данных позволил сделать вывод, что у больных раком молочной железы имеются выраженные нарушения клеточного (специфического и неспецифического) и гуморального иммунитета, патогенез которых (наиболее вероятно) обусловлен эндогенными механизмами (опухолевая и токсигенная иммуносупрессия).

Использование Имунифана показало, что уже со второго-третьего введения больные основной группы на фоне химио-лучевого лечения отмечали улучшение самочувствия, прогрессивно уменьшалась выраженность таких симптомов как общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость, тошнота, улучшался аппетит. На 10-й день лечения положительная динамика этих симптомов была максимальной, что достоверно (P<0,01)

отличалось от показателей контрольной группы (табл. 1). Однако, эффект от десятидневного курса лечения не сохранялся длительно. В среднем через 3 недели после окончания лечения явления интоксикации вновь появлялись, но в меньшей степени выраженности. Изменения значений ЛИИ в эти периоды отражали общую клиническую динамику.

Иммунологическое исследование, выполненное на 30-й день наблюдения (табл. 3), несмотря на появление симптомов интоксикации выявило некоторую стабилизацию показателей и, в отличие от контрольной группы, отсутствие признаков дальнейшего угнетения Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Таблица 3.

Иммунный статус больных на 30-й день наблюдения.

Показатели иммунного статуса	Средние значения (M+m)	
	Основная группа (n=34)	Контрольная (n=22)
Лейкоциты (кл/мкл)	5930±840,2	5470±935,8
Лимфоциты (%)	29,6±2,3	27,0±2,9
Абс. число (кл/мкл)	1640,8±234	1492±276
CD3+ – Т-лимфоцит (%)	62,5±2,3	58,9±3,2
Абс. число (кл/мкл)	1148,6±112	986±128
CD4+ – Т-лимфоц. (хелп /индук.) (%)	32,1±2,1	29,4±2,4
Абс. число (кл/мкл)	548,8±85,2	492±98,6
CD8+ – Т-лимфоциты (цитотоксические/супрессоры) (%)	26,5±1,8	24,8±2,0
Абс. число (кл/мкл)	438,6±88	386,7±96,8
CD4+/CD8+ (ИР)	1,23±0,04	1,18±0,07
CD22+ – В-лимфоциты (%)	9,0±1,3	7,8±1,2
Абс. число (кл/мкл)	154,3±41,2	122,8±34,2
CD 16+ – НК-клетки (%)	14,7±2,3	13,1±2,4
Абс. число (кл/мкл)	238,3±42	192,8±56,4
Иммуноглобулины:		
А (мг%)	218,0±19,9	230±32,6
М (мг%)	137,4±14,4	151,6±18
Г (мг%)	1248,0±140	1218±146,8
ЦИК (опт.ед.)		
Мелкомолекулярные	168,9±24	189,4±26
Среднемолекулярные	25,9±5,8	36,4±4,9
Крупномолекулярные	9,8±2,1	10,5±3,8
Фагоцитоз поглощения Нф (%)	71,8±3,9	64,9±4,3
НСТ-тест спонтанный (%)	8,7±1,8	9,1±2,3
стимулир. (%)	18,9±2,4	14,2±2,6
Индекс резервного литического потенциала (НСТ ст/НСТ СП)	2,2±0,3	1,6±0,2

Данная динамика позволила сделать вывод о наличии у Имунофана иммуностимулирующего и эффекта модификатора побочных действий химио-лучевого воздействия, который выразился в стабилизации иммунологических показателей. Имунофан уменьшает интенсивность токсического воздействия цитостатиков на ткань печени и стимулирует антиокислительную систему, что приводит к снижению уровня перекисидации липидов и к стабилизации клеточных мембран. Применение Имунофана у онкологических больных позволяет устранить нарастание вегетососудистых реакций, предотвратить драматическое угнетение гемопозза и иммунитета, обеспечить успешное и полное проведение специфической химиотерапии, получить оптимальный фармакоэкономический эффект и значительно сократить длительность реабилитационного периода между курсами полихимиотерапии (ПХТ).

Таким образом, результаты сравнения показателей субъективной оценки пациентами выраженности ведущих симптомов эндотоксикоза (общая и мышечная слабость и др.) выявили более значительную достоверную динамику обратного развития симптомов у всех больных основной группы, получавших Имунофан. Данные лабораторных исследований (ЛИИ, СОЭ) соответствовали клиническим наблюдениям.

Выводы.

1. В структуре клинических проявлений РМЖ ведущее место занимает синдром эндогенной интоксикации, отдельные симптомы которого определяют основные субъективные показатели «качества жизни» больных.
2. У больных РМЖ на стадии специального лечения формируется комбинированное иммунодефицитное состояние, проявляющееся в преимущественном подавлении Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы.
3. Применение Имунофана в комбинации со специальным лечением способствует стабилизации иммунологических показателей. Однако, эти изменения требуют постоянного контроля и курсовых применений препарата.

Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патологические аспекты эндогенных интоксикаций / Эндогенные интоксикации: Тез. междунар. симпози.,СПб., 1994, - С. 4-8.

Гаврилова И.Е., Короткова О.В., Махонова Л.А., Лебедев В.В., Курмашов В.И. Имунофан в лечении гепатитов при злокачественных заболеваниях кроветворной и лимфатической ткани и детей.

Лебедев В.В., Данилина А.В., Сгибова И.В., Пухальский А.Л., Калашникова Е.А. Фармакологическая иммунореабилитация в системе специфической иммунопрофилактики и вакцинотерапии: современные подходы и перспективы развития.