

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ПОЛИОКСИДОНИЙ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Козель Ю.Ю.¹, Кузнецов С.А.¹, Старжецкая М.В.¹, Мкртчян Г.А.¹, Пак Е.Е.¹, Алавердян И.А.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, (344438, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия 63); loronco.k-l@mail.ru

Полихимиотерапия, являясь ведущим методом в составе комплексной терапии детской онкологической патологии, вызывает спектр осложнений, одним из которых является иммуносупрессия с развитием инфекционных осложнений. Проведено исследование возможности применения иммуномодулятора полиоксидоний в качестве сопроводительной терапии полихимиотерапии у детей с солидными злокачественными опухолями. В исследование включены 20 детей с различными солидными злокачественными опухолями, которым применялся препарат полиоксидоний на фоне курса ПХТ. Группой сравнения послужили 30 детей с солидными злокачественными опухолями, которым полихимиотерапия проведена без включения полиоксидония. В результате исследования выявлено, что применение полиоксидония не влияет на течение онкологического процесса, однако отмечаются снижение частоты инфекционных осложнений, снижение тяжести иммуносупрессии, достоверное снижение частоты лейкопении III и IV степени тяжести.

Ключевые слова: полиоксидоний, полихимиотерапия, дети

POLYOXIDONIUM IMMUNOMODULATOR IN ACCOMPANYING THERAPY IN TREATMENT OF CHILDREN WITH SOLID MALIGNANT TUMORS

Kozel Y.Y.¹, Kuznetsov S.A.¹, Starzhetskaya M.V.¹, Mkrtchyan G.A.¹, Pak E.E.¹, Alaverdyan I.A.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia (344438, Rostov-on-Don, 14 Line, 63); loronco.k-l@mail.ru

Polychemotherapy, being the leading method in complex therapy for childhood cancer pathology, causes some complications one of which is immunosuppression with infectious complications. Possibility of using the polyoxidonium immunomodulator in the accompanying therapy in polychemotherapy for children with solid malignant tumors was studied. The study included 20 children with various solid malignant tumors receiving polyoxidonium during polychemotherapy. The comparison group included 30 children with solid malignant tumors receiving polychemotherapy without polyoxidonium. The study showed that polyoxidonium did not influence the course of cancer process; however, reduction in the incidence of infectious complications, reduced severity of immunosuppression and significant decrease in the incidence of III and IV st. leukopenia were registered.

Keywords: polyoxidonium, polychemotherapy, children

Полихимиотерапия (ПХТ) на современном этапе развития детской онкологии является ведущим методом в составе комплексной терапии в детской онкологической практике. Интенсификация схем химиотерапии (увеличение доз, уменьшение интервалов между введениями) позволила значительно улучшить результаты лечения и, соответственно, повысить выживаемость в детской онкологической практике [2, 9].

Нужно отметить, что наряду с цитопатическим действием цитостатических агентов на опухолевые клетки повреждаются и здоровые ткани организма, нарушаются его гомеостаз, физиологическое взаимодействие органов и систем. Искусство проведения цитостатического лечения связано прежде всего не с формальным соблюдением режима введения

химиопрепарата в организм больного, а с профилактикой и лечением острых и отсроченных осложнений химиотерапии, т.е. с искусством сопроводительного лечения [4]. При проведении длительной многокурсовой дозоинтенсивной ПХТ у детей встречается весь спектр осложнений: ургентные состояния (в том числе синдром острого лизиса опухолевых клеток, гиперлейкоцитоз и другие метаболические и эндокринные нарушения, кровотечения); миелодепрессия, чаще всего нейтропения и анемия; инфекционные осложнения, возникающие на фоне 100%-ной иммуносупрессии, в том числе фебрильная нейтропения, септические состояния [4, 8]. В настоящее время ведется активный поиск средств и лекарственных препаратов, позволяющих уменьшить частоту встречаемости вышеперечисленных осложнений, в том числе и осложнений, связанных с иммуносупрессией: инфекционных осложнений (вирусных, бактериальных, грибковых инфекций). Перспективным направлением в профилактике иммунной недостаточности и развитии инфекционных осложнений на фоне противоопухолевой химиотерапии является применение отечественного препарата полиоксидоний с преимущественным влиянием на моноцитарно-макрофагальное и нейтрофильное звено иммунной системы. Полиоксидоний с успехом используется в сопроводительной терапии химиолучевого лечения различных онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, рак толстой кишки, рак гортани, рак прямой кишки, и не оказывая влияния на клиническое течение и прогноз самого заболевания, улучшает тем не менее переносимость химиотерапии, нормализует лабораторные показатели, восстанавливает показатели иммунного статуса больного [5, 6, 7]. В частности, у детей известно применение полиоксидония в комплексном лечении лимфомы Ходжкина и лангергансово-клеточного гистиоцитоза [1, 3].

В нашей практике мы применяли иммуностимулирующий препарат полиоксидоний в качестве сопроводительной терапии полихимиотерапии у детей с солидными злокачественными опухолями. Полиоксидоний назначался после окончания каждого курса полихимиотерапии подкожно в дозе 0,15 мг на 1 кг массы тела ребенка 1 раз в день в течение 5 дней.

Целью исследования явилось изучить эффективность применения полиоксидония в сопроводительной терапии комплексного лечения детей и подростков с солидными злокачественными опухолями.

Материалы и методы

Клиническим материалом для исследования послужили данные 50 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, проходивших лечение в отделении детской онкологии РНПО по поводу солидных злокачественных новообразований, за период с 2005 по 2011 гг. Больные были разделены на 2 группы: основная группа – 20 больных, которым наряду с полихимиотерапией проводили иммунокорректирующую терапию полиоксидонием,

контрольная группа – 30 больных, которым проводилась полихимиотерапия без применения полиоксидония (таблица).

Распределение нозологических форм солидных опухолей у детей и подростков в исследуемых группах

Нозологические формы опухолей	Количество больных (всего) (абс./%)	
	Основная группа	Контрольная группа
Саркома Юинга	3 (15%)	10 (33,4%)
Остеогенная саркома	2 (10%)	6 (20%)
Герминогенные опухоли	4 (20%)	4 (13,3%)
Нейробластома	3 (15%)	4 (13,3%)
Рабдомиосаркома	-	3 (10%)
Рак носоглотки	7 (35%)	3 (10%)
Нефробластома	1 (5%)	-
Всего:	20(100%)	30(100%)

В основной группе, где применялся полиоксидоний, индукционная терапия проведена 14 больным (58 курсов), и на этапе консолидирующей терапии – 16 больным (54 курса). Полихимиотерапия без применения полиоксидония проводилась 27 больным на этапе индукционной терапии (94 курса), 26 больным – на этапе консолидирующей терапии (122 курса).

Всем детям и подросткам с солидными злокачественными новообразованиями результаты проведенной ПХТ оценивали по принятым в детской онкологии критериям – полный эффект (ПЭ); выраженный клинический эффект (ВКЭ); частичный клинический эффект (ЧЭ); стабилизация заболевания (СЗ); прогрессирование заболевания (ПЗ) [4]. Степень выраженности острых и подострых токсических эффектов от цитостатической терапии оценивали по модифицированной международной шкале Европейского общества онкологов-педиатров (SIOP).

Для оценки иммунного статуса производили забор крови для иммунологического исследования перед каждым курсом и на 10–14-й день от начала каждого курса химиотерапии. В качестве контроля использовали иммунологические показатели здоровых детей соответствующей возрастной группы. Фенотипирование лейкоцитов из образцов цельной крови выполняли по стандартной методике проточной цитометрии с использованием флюорохром-конъюгированных моноклональных антител. Анализ проводили на цитофлюорометрах BD FACS Cantoo II.

С целью оценки активности нейтрофильного звена иммунитета определяли интенсивность кислородозависимых реакций с помощью спонтанного и стимулированного латексом теста восстановления нитросинего тетразолия до диформозана (НСТ-теста), с вычислением индекса стимуляции нейтрофилов.

Результаты

В результате проведенной индукционной полихимиотерапии в контрольной группе выраженный клинический эффект достигнут у 7 пациентов (25,9%), в основной группе достигнут у 4 пациентов (28,5%). Частичный клинический эффект в контрольной группе получен при лечении 13 пациентов (48,6%), в основной группе частичного клинического эффекта удалось добиться у 7 пациентов (50%). Стабилизация в течении заболевания достигнута в контрольной группе у 5 (18,6%), в основной группе у 2 пациентов (14,3%). У 2 детей в контрольной группе отмечалось прогрессирование опухолевого процесса (7,4%) и в основной группе у 1 пациентки с эштейзионеробластомой III стадии (7,1%). Полный клинический эффект по критериям SIOP на этапе индукционного лечения не был достигнут ни у одного пациента (рис. 1).

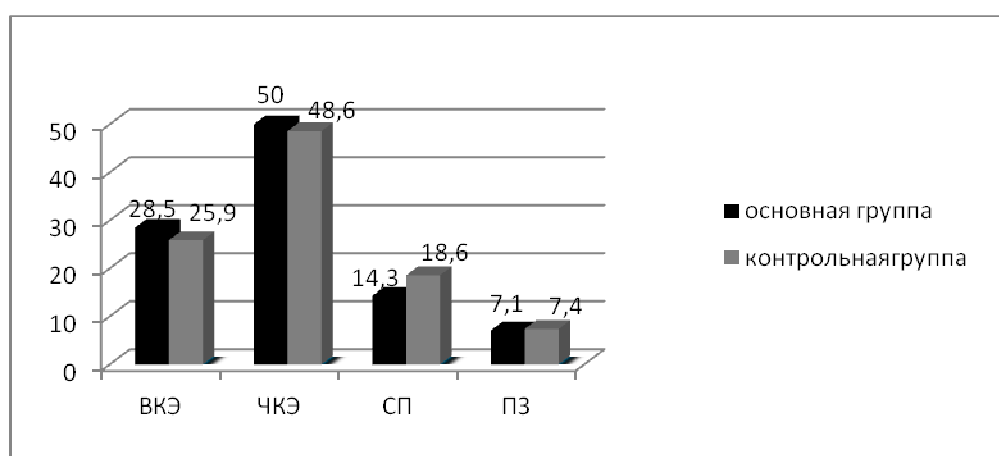


Рис. 1. Процентное соотношение эффективности индукционной терапии в исследуемых группах

Анализируя проведенную консолидирующую ПХТ (контрольная группа), необходимо отметить, что у 17 пациентов она была выполнена после радикального удаления опухоли или лучевой терапии. Полный клинический эффект после проведенной консолидирующей ПХТ имели 15 пациентов (57,7%), выраженный клинический эффект — 4 пациента (15,4%), стабилизация заболевания была у 4 пациентов (15,4%), прогрессия заболевания на этапе консолидирующей ПХТ и по ее окончании наступила у 3 пациентов (11,5%) (рис. 2).

В основной группе консолидирующую ПХТ с иммунокоррекцией в качестве адъювантного лечения после радикальной операции или лучевой терапии провели 9 больным. Полный клинический эффект отмечен у 11 больных (56,6%), выраженный клинический эффект — у 2 пациентов (12,5%). Стабилизация заболевания наблюдалась у 3 больных (18,7%), прогрессия заболевания наступила у 2 пациентов (12,5%). Анализируя приведенные выше данные, можно сказать, что достоверных отличий в непосредственных результатах между ПХТ и ПХТ с полиоксидонием не выявлено (рис. 2).

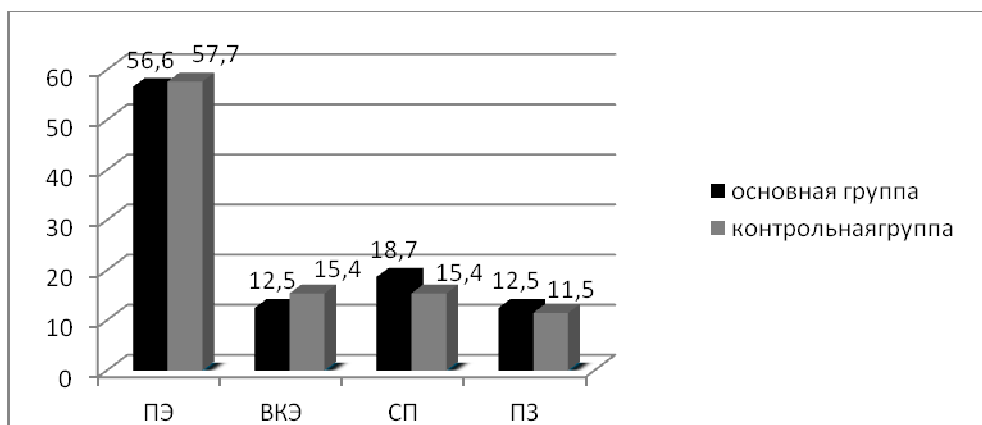


Рис. 2. Процентное соотношение эффективности консолидирующей терапии у больных в исследуемых группах

Оценивая токсичность и инфекционные осложнения проводимой терапии, мы получили следующие результаты: в контрольной группе, где применялась полихимиотерапия без использования полиоксидония из 216 курсов, анемией III степени осложнились 15 курсов (6,9%), IV степени – 4 (1,8%). Лейкопения III степени зарегистрирована после 27 курсов (12,5%), IV степени – после 10 курсов (4,6%). С целью купирования лейкопении III и IV степени, а также для профилактики острых септических осложнений вводился КСФ (нейпоген, граноцит) после 26 курсов (12%) ПХТ. Развитие агранулоцитоза в сочетании с иммунодепрессией в 6 наблюдениях (2,8%) привело к развитию фебрильной нейтропении, для купирования которой пациенты получали КСФ, антибактериальную, антимикотическую и антипневмоцистную терапию. Осложнения бактериальной природы (поражение кожи, пневмонии, цистит) на фоне проведения ПХТ отмечены после 9 курсов (4,2%), грибковые поражения — после 4 курсов (1,8%) ПХТ. Осложнения вирусной природы были представлены острой респираторной вирусной инфекцией, что вызывало необходимость прерывания или откладывания начала курса аутогемохимиотерапии в 12,9% (28 курсов), а также простым герпесом после 10 курсов ПХТ (4,6%). С целью купирования анемии III и IV степени вводился эритропозтин (рекармон, эпрекс) после 11 курсов (5,1%) системной полихимиотерапии (рис. 3, 4).

В основной группе, где применялась полихимиотерапия с иммунокоррекцией полиоксидонием, анемия III степени отмечалась на 2 курсах у 1 пациента с (1,8%), IV степени — на 2 курсах у 1 пациентки (1,8%), этим больным с целью купирования анемии вводился эритропозтин (рекармон).

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

отмечалась у 1 пациентки после 2 курсов (1,8%) ПХТ с применением иммунокоррекции полиоксидонием. Осложнения бактериальной природы (поражение кожи, пневмонии, цистит) на фоне проведения ПХТ с иммунокоррекцией отмечены после 2 курсов (1,8%), грибковых поражений не было зарегистрировано ни на одном курсе ПХТ с иммунокоррекцией. Явления стоматита различной степени тяжести зарегистрированы после 4 курсов (3,6%). Острая респираторная вирусная инфекция наблюдалась на 11 курсах ПХТ с иммунокоррекцией (9,8%), герпетическая инфекция отмечалась после 3 курсов (2,7%) (рис. 3, 4).

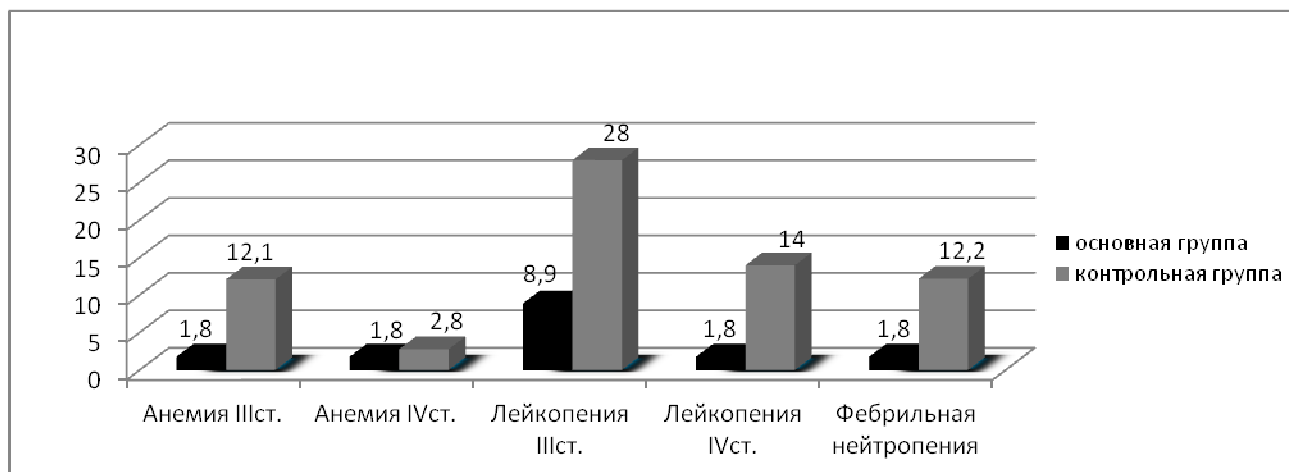


Рис. 3. Процентное соотношение эффективности индукционной терапии у больных в исследуемых группах

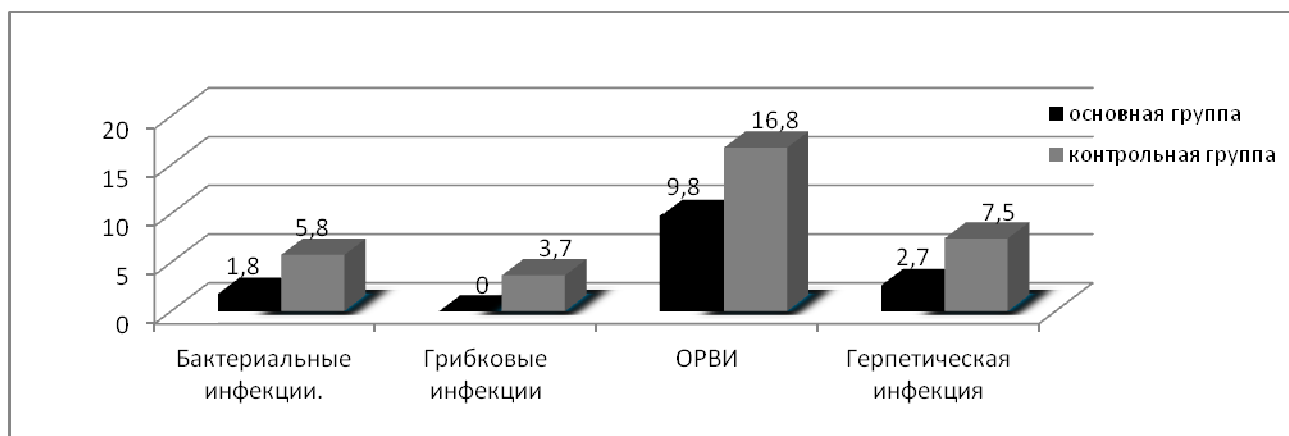


Рис. 4. Процентное соотношение инфекционных осложнений на фоне курсов ПХТ в исследуемых группах

При изучении иммунного статуса у пациентов до лечения отмечалось достоверное снижение по сравнению со здоровыми детьми относительных показателей иммунограммы CD20-лимфоцитов на 15%, CD4 – на 25,7% и CD25 – на 40%. Из абсолютных значений иммунограммы достоверно также снижались показатели CD20 – на 16,7%, CD4 – на 30,9% и CD25 – на 42,9%. По остальным абсолютным показателям достоверных отличий не выявлено.

Нами проведена оценка иммунного статуса больных после проведенной химиотерапии на 10–14-й день от начала курса, т.е. в момент развития максимальной миелосупрессии. В контрольной группе, где больные проходили системную полихимиотерапию, отмечено снижение процентного содержания Т-клеток – достоверно снижаются уровни CD2+, CD4+, CD25+ лимфоцитов, а также CD20+лимфоцитов. В отношении других количественных показателей иммунограммы достоверных изменений не выявлено. При изучении абсолютных значений выявлено достоверное снижение уровня всех иммунокомпетентных клеток по сравнению с исходным уровнем, что обусловлено развитием миелосупрессии после курса системной полихимиотерапии.

В основной группе, где больные проходили полихимиотерапию с полиоксидонием, также отмечено угнетение иммунного статуса как по Т-клеточному звену, так и по В-клеточному звену. Однако по сравнению с контрольной группой отмечаются достоверные положительные различия по CD2 на 12%, CD20 на 12,8%, CD4 на 25,4%. При изучении абсолютных значений количества иммунокомпетентных клеток в основной группе выявлено достоверное улучшение показателей CD2 на 13%, CD4 на 17,2% по сравнению с контрольной группой, что обусловлено менее выраженной миелосупрессией в основной группе. Иммунорегуляторный индекс в основной группе после каждого курса полихимиотерапии с полиоксидонием был выше, чем в контрольной группе (1,17 против 0,85 соответственно) ($p < 0,05$).

С целью оценки влияния полиоксидония на фагоцитарное звено иммунитета исследовали индекс стимуляции нейтрофилов в НСТ-тесте. Оказалось, что индекс стимуляции нейтрофилов у больных, получавших полиоксидоний на фоне полихимиотерапии, достоверно выше, чем у больных на фоне системной полихимиотерапии (1,3 против 0,89 соответственно) ($p < 0,05$).

Выводы:

1. Достоверных отличий в непосредственных результатах лечения между ПХТ и ПХТ с использованием полиоксидония не выявлено.
2. Применение полиоксидония при полихимиотерапии способствует снижению частоты инфекционных осложнений бактериальной природы – 1,8 % и вирусной природы – 12,5% по сравнению с системной полихимиотерапией (6,5% и 24,3% соответственно) ($p < 0,05$).
3. Применение полиоксидония на фоне полихимиотерапии позволяет снизить тяжесть иммуносупрессии и достигнуть достоверного улучшения иммунологических показателей, характеризующих Т-клеточное звено и фагоцитарное звено (индекс стимуляции нейтрофилов) ($p < 0,05$).

4. Применение полиоксидония при проведении полихимиотерапии сопровождается достоверным снижением частоты лейкопении III и IV степени тяжести (8,9% и 1,8% соответственно) по сравнению с обычной полихимиотерапией (28% и 14% соответственно) ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Гордина Г.А., Короткова О.В., Киселев А.В. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексном лечении детей с гистиоцитозом Лангерганса и лимфомой Ходжкина. // Сб. статей: Применение иммуномодулятора полиоксидоний в онкологии. – М., 2005. – С. 4–10.
2. Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Бородин И.Д. и соавт. Комплексное лечение медуллобластом у детей старше 3 лет. [Электронный ресурс] // М. III съезд детских онкологов и гематологов. 2004 (дата обращения 03.03.2015).
3. Козель Ю.Ю. Лимфохимиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака органов полости рта и ротоглотки. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2001. – 33 с.
4. Копосов П.В., Ковалев В.И., Ковалев Д.В. Профилактика и лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей у детей. Современные подходы: Руководство для врачей. – М., 2002. – 115 с.
5. Лусс Л.В. Применение полиоксидония у онкологических больных // Сб. статей: Применение иммуномодулятора полиоксидоний в онкологии. – М.: 2005. – С. 45–46.
6. Мазнюк Л.В., Артамонова Е.В., Кадагидзе З.Г. и соавт. Результаты применения полиоксидония у больных раком молочной железы // Сб. статей: Применение иммуномодулятора полиоксидоний в онкологии. – М.: 2005. – С. 22–25.
7. Шельцина Т.Д., Марчук Е.В., Бутакова А.А., Применение полиоксидония при распространенных формах рака толстой кишки // Сб. статей: Применение иммуномодулятора полиоксидоний в онкологии. – М.: 2005. – С. 47–50.
8. Hockel M. et al. // Cancer Res. – 1996. – Vol.56. – P. 4509–45_15s
9. Parney I.F., Hao Ch., Petruk K.C. Glioma Immunology and Immunotherapy. // Neurosurg. – 2000. – Vol. 46. № 4. – P. 778–792.

Рецензенты:

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного
медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.