

Л.З. ВЕЛЬШЕР
З.Р. ГАБУНИЯ
Т.И. ГРИШИНА
А.Б. GERMANOV
Л.И. КОРОБКОВА
Д.А. ПЛАТОНОВ
Ю.Ю. ГОРЧАК
В.М. АРГУН
Д.О. ЩЕПЕЛЯЕВ
Г.П. ГЕНС

МГМСУ, НУЗ ЦКБ №2
им. Н.А. Семашко
ОАО «РЖД», Москва

Клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулятора галавит у больных немелкоклеточным раком

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется 1,04 млн. новых случаев рака легкого, из них 58% приходится на развитые страны (7).

Накопленные многочисленные данные свидетельствуют о том, что одним из важных факторов, определяющих высокий риск развития рака легкого, является иммуносупрессия (5).

Немелкоклеточный рак легкого представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую в основном плоскоклеточный рак (70-75%), аденокарциному (20-25%) различной дифференцировки и другие редкие формы рака. Они объединены в одну группу немелкоклеточного рака по органному принципу и близким отдаленным результатам. Единственным радикальным методом лечения немелкоклеточного

рака легкого остается хирургический (2). В настоящее время основной контингент больных, подвергающихся хирургическому лечению – это больные с II-III стадией опухолевого процесса. При проведении хирургического лечения у больных немелкоклеточным раком легкого одним из осложнений является пневмония, которая чаще встречается у пациентов старше 60 лет (8,4%) по сравнению с возрастной группой моложе 60 лет (1,6%). Летальность при этом осложнении по различным литературным данным составляет до 66,7%.

Оперативное вмешательство и развивающиеся в послеоперационном периоде осложнения приводят к значительной иммуносупрессии. Целью данной работы явилось исследование клинико-иммунологической эффективности применения иммуномодулятора Галавит у больных немелкоклеточным раком легкого II-III стадии в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Препарат Галавит представляет собой производное аминифталгидрази-

да, он обладает выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. С 1997 года препарат разрешен к клиническому применению приказом МЗ РФ (3). Курсовая доза Галавита составляет 2000 мг (8). Дизайн исследования: препарат применяем в дозе 100 мг внутримышечно в течение 3-х дней до хирургического вмешательства, включая день операции и далее каждые 3 дня до 51-х суток после операции (таблица 1).

Больные были обследованы рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым методом. В исследование был включен 61 пациент, находившийся на лечении в хирургическом торакальном отделении НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в период с 2000 по 2004 гг. Диагноз «плоскоклеточный рак легкого» был верифицирован до оперативного лечения. Рандомизация больных осуществлялась путем распределения в основную группу (Галавит) и группу сравнения (плацебо) по четным и нечетным годам рождения пациентов, отобранных для исследования.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса хирургическое лечение производилось в различных объемах (таблица 3), однако частота применения разных видов операций в сравниваемых группах практически не различалась.

Иммунный статус пациентов в обеих группах оценивался до оперативного лечения, на 1-е и 51-е сутки после операции. Сравнительному ана-

Таблица 1.

Препарат	День введения																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Галавит или плацебо	•	•	•	•	•			•			•			•			•
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Галавит или плацебо			•			•			•			•			•		
	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
Галавит или плацебо	•			•				•			•			•			•

• - день операции; • - день введения Галавита или плацебо.

лизу подвергались абсолютное и относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR-лимфоцитов, а также содержание IgA, IgM, IgG-иммуноглобулинов (6,1).

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе результатов иммунологического исследования у всех пациентов непосредственно перед началом лечения выявляли значительное снижение относительно содержания CD3, CD4, CD8, CD20-лимфоцитов, CD16 клеток и HLA-DR-лимфоцитов.

У пациентов группы сравнения, получавших плацебо, непосредственно перед операцией абсолютное содержание лимфоцитов составило 2100 ± 180 кл./мл крови. Относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR лимфоцитов в крови представлены в таблице 4.

В первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов второй группы, получавших плацебо, как и первой группе, получающей Галавит, наблюдали увеличение дефицита относительного содержания HLA-DR и CD20, CD4 лимфоцитов. При сравнении полученных данных с показателями иммунограмм, полученных на 51-е сутки после хирургического лечения, достоверных различий средних величин значений абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов у больных данной группы по сравнению с результатами первых суток выявлено не было, что отражено в представленных данных таблицы 4. При проведении индивидуального анализа результатов больных отмечена нормализация показателей лишь у части больных данной группы: CD3 у 6 больных (20%); CD4 у 9 больных (30%); CD8 у 9 больных (30%); CD16 у 7 больных (23,3%); CD20 у 11 больных (36,6%); HLA-DR у 18 больных (60%).

При анализе содержания сывороточных иммуноглобулинов до операции у пациентов второй группы, получавших плацебо, так же, как и в первой группе, получавшей Галавит, отмечено значительное увеличение IgA, незначительное увеличение IgG и снижение IgM по отношению к норме (таблица 5).

При анализе изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов в

первые сутки после оперативного вмешательства достоверных различий выявлено не было по сравнению с предыдущим наблюдением в данной группе пациентов.

На 51-е сутки после хирургического лечения отмечено достоверное снижение среднегрупповых показателей IgA до 243 ± 12 ($p < 0,05$), содержание же IgM по сравнению с предыдущей иммунограммой, равно как и содержание IgG, достоверно не изменилось. Однако у небольшого числа пациентов отмечена нормализация показателей: IgA – у 3-х больных (10%); IgM – у 6 больных (20%); IgG – у 18 больных (60%).

В первой группе пациентов, получавших Галавит непосредственно перед операцией, абсолютное содержание лимфоцитов в среднем составило 2400 ± 190 кл./мл крови, что не отличалось от средних значений показателей больных группы сравнения. Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов представлено в таблице 6.

На первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов первой группы, получавших Галавит, наблюдали отсутствие существенных изменений в соотношении фенотипов клеток по сравнению с исходными данными.

При последующем исследовании иммунного статуса, на 51-е сутки после оперативного вмешательства, были выявлены существенные изменения. Так, зарегистрировано значительное уве-

Таблица 2.			
1-я группа (Галавит)		2-я группа (плацебо)	
Общее количество пациентов	31	Общее количество пациентов	30
Мужчин	26	Мужчин	25
Женщин	5	Женщин	5
Средний возраст	61,3±2,7	Средний возраст	59,8±3,1

Таблица 3.			
1-я группа (Галавит)		2-я группа (плацебо)	
Общее количество пациентов	31	Общее количество пациентов	30
Пулumonэктомия	21	Пулumonэктомия	18
Билобэктомия	10	Билобэктомия	12

личение относительного и абсолютного содержания NK-клеток (CD16) и нормализация других субпопуляций лимфоцитов в среднем по группе (таблица 6). При этом нормализация показателей отмечена у большинства больных данной группы: CD3 – у 28 больных (90,3%); CD4 – у 25 больных (80,6%); CD8 – у 17 больных (54,8%); CD16 – у 14 больных (45,2%); CD20 – у 19 больных (61,3%); HLA-DR – у 20 больных (64,5%).

При оценке уровня сывороточных иммуноглобулинов до операции у пациентов первой группы при применении Галавита выявлено увеличение содержания IgA, содержание же IgM и IgG было снижено (таблица 7). На первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов пер-

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR	
Норма		60-75	35-46	25-30	10-20	5-15	7-15
До лечения		51,3±3,7	40,8±3,4	14,1±3,8	5,4±3,6	2,8±3,7	5,2±3,5
1-й день после операции		50,5±4,0	39,9±4,0	12,3±4,1	5,2±3,5	2,9±3,8	4,8±4,0
51-й день после операции		55,6±3,8	32,1±3,5	14,5±3,9	8,2±3,7	4,1±4,0	8,1±3,5
* – ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения							

	IgA	IgM	IgG
Норма	110-120	150-160	140-150
До лечения	351±11	130±13	152±15
1-й день после операции	326±9	115±12	159±14
51-й день после операции	243±12*	122±14	142±14
* – ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения			

Таблица 6. Изменения субпопуляции лимфоцитов у пациентов группы, получавших Галавит, в разные сроки лечения.

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR	
Норма		60-75	35-46	25-30	10-20	5-15	7-15
До лечения		50,4±4,1	41,2±3,5	14,5±3,9	6,5±3,8	2,9±3,8	5,4±3,7
1-й день после операции		51,2±3,7	38,7±3,8	13,1±3,7	7,7±3,7	3,4±3,7	5,1±3,9
51-й день после операции		61,3±3,9*	36,7±3,8	18,7±4,0	12,3±4,0*	5,7±3,3*	10,1±3,3*

* – (p < 0,05) различия с результатами до лечения

Таблица 7. Изменения в иммунном статусе у пациентов группы, получавших Галавит, в разные сроки лечения.

	IgA	IgM	IgG
Норма	110-120	150-160	140-150
До лечения	340±12	126±14	134±12
1-й день после операции	332±10	122±13	126±11
51-й день после операции	121±12*	141±15	143±15

* – (p < 0,05) различия с результатами до лечения

Таблица 8. Сравнение частоты случаев нормализаций показателей иммунного статуса у больных обследованных групп на 51 день после операции.

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR	IgA	IgM	IgG
2-я группа (больные, получавшие плацебо)	6 (20%)	9 (30%)	9 (30%)	7 (23,3%)	11 (36,6)	18 (60%)	3 (10%)	6 (20%)	18 (60%)
1-я группа (больные, получавшие Галавит)	28 (90,3%)	25 (80,6%)	17 (54,8%)	14 (45,2%)	19 (61,3%)	20 (64,5%)	25 (80,6%)	28 (90,3%)	26 (83,9%)

вой группы больных, получавших Галавит, содержание IgA оставалось повышенным и составляло 332 ± 10, содержание IgM и IgG продолжало оставаться ниже нормы: 122 ± 13 и 126 ± 11 соответственно.

В дальнейшем, на 51-е сутки после хирургического лечения, отмечали нормализацию содержания всех трех классов сывороточных иммуноглобулинов: IgA – у 25 больных (80,6%); IgM – у 28 больных (90,3%); IgG – у 26 больных (83,9%).

Сравнение положительных изменений показателей иммунного статуса у больных разных групп на 51-й день после операции представлены в таблице 8.

В процессе исследования отмечено, что в группе больных, получавших плацебо, пневмония, являющаяся одним из грозных осложнений хирургического лечения рака легкого, возникала в 68,9% случаев, причем её длительность в сред-

нем составила 10-12 дней на фоне антибактериальной терапии. В группе больных, получавших Галавит, пневмония была констатирована только у 25,8% пациентов, т.е. наблюдалась в 2,5 раза реже и купировалась в среднем за 5-7 дней (в два раза реже) на фоне аналогичной антибактериальной терапии.

Большое значение в лечении рака легкого имеет длительность реабилитационного периода – время от момента оперативного вмешательства до выписки из стационара (таблица 9).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что включение в комплексное лечение больных в послеоперационном периоде препарата Галавит позволяет достоверно (p < 0,05) сократить длительность реабилитационного периода.

Заключение

Таким образом, при использовании иммуномодулятора Галавит в комплексной терапии у больных с II-III стадией немелкоклеточного рака легкого после оперативного лечения на фоне применяемой стандартной терапии, значительно чаще наблюдается нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, более чем вдвое уменьшается частота возникновения послеоперационных осложнений, что положительно влияет на течение послеоперационного и реабилитационного периодов, а следовательно и на качество жизни пациентов. 

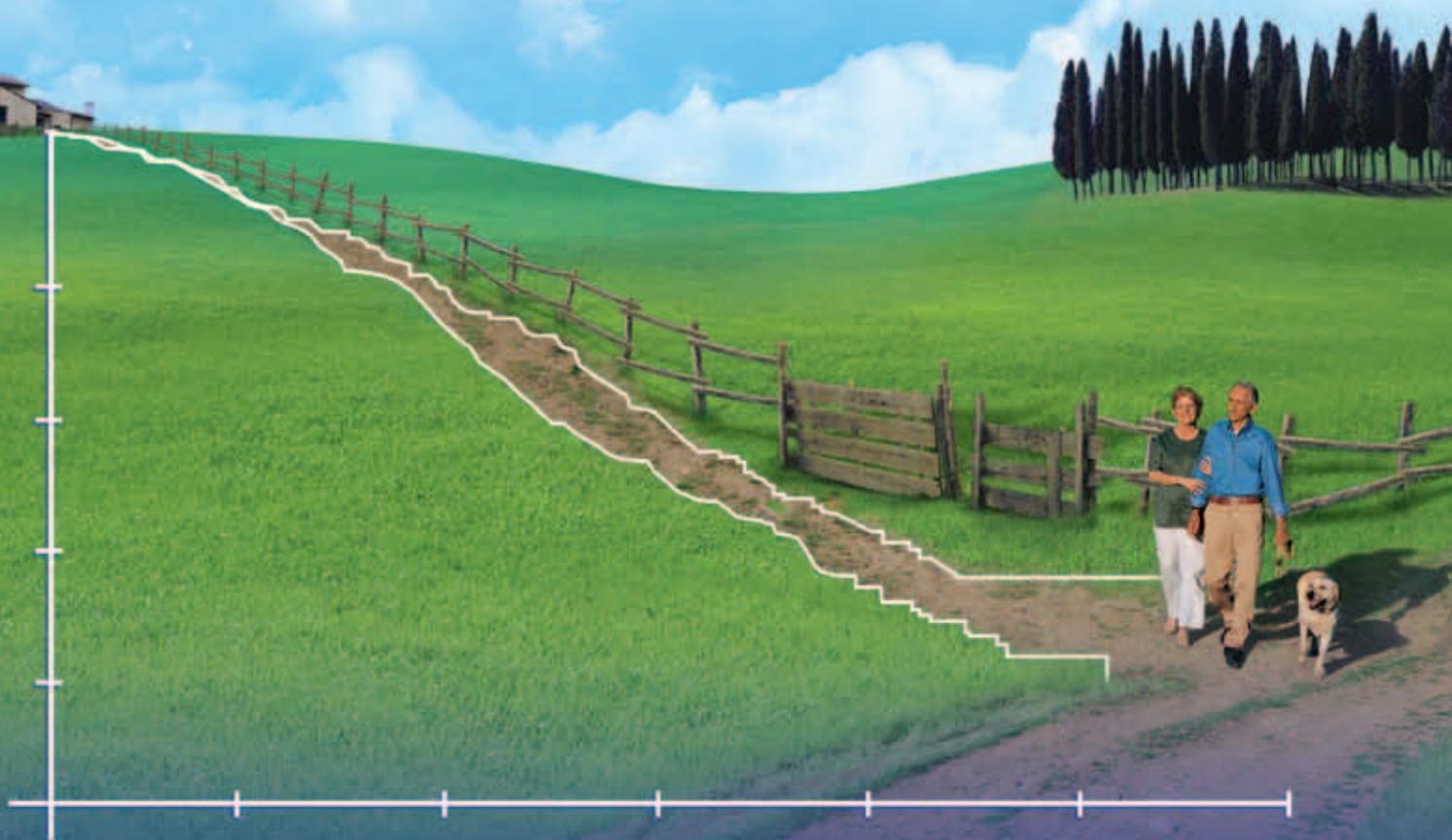
Таблица 9. Средние сроки реабилитационного периода.

Группы пациентов	Количество пациентов	Средние сроки реабилитационного периода (M±m)
1-я группа (Галавит)	31	20,7±4,1
2-я группа (плацебо)	30	28,3±3,9*

Список литературы:

1. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах. (Обзор литературы)//Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – №2 – С. 35-38.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е.. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого//В кн.: Новое в терапии рака легкого под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – Москва – 2003. – С. 41-42.
3. Добрица В.П., Бореташвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения//Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 164-165.
4. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З. и соавт. Применение Галавита в онкологии и хирургии//Материалы первой научно-практической конференции по актуальным вопросам онкологии на железнодорожном транспорте. – 2003. – С. 18-19.
5. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология//Высокие технологии в медицине. – Москва.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – С. 7-13.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах//Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т.3, С. 100-110.
7. Salvati F, Rasi G, Portalone L. Combined treatment thymosin-alpha-I and low-dose interferon-alpha in non-small cell lung cancer: phase II Trial // Anticancer Res. – 1996. – N 16(2). – P. 1001 – 1004.
8. Scientific information. Galavit. For the complementary treatment of malignant tumor, for the modulation of the immune system and for the inhibition of inflammation. – “Medisan Pharmaceuticals Ltd”. Dublin 2/ Ireland, 2003, p. 17-19. Aut.: Grishina T.I., Podkolzin A.A, Velshe L.Z., William S.L., Steven L.S., Paul K.Y.W.

Каждое мгновение жизни бесценно...



 **ТАКСОТЕР**[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ
От исследований к практике