

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

А.В. Новицкий¹, Ю.А. Сухонос¹, А.С. Повзун², А.М. Иванов¹, Ю.Ш. Халимов¹,

Ю.М. Атюнин³, А.К. Юркин¹, А.В. Фомичев¹, В.А. Сидоренко⁴

¹ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

Санкт-Петербург;

²НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург;

³Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга;

⁴Медико-санитарная часть МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6,

Тел. 8-901-301-88-10, E-mail: sukhonos1@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена исследованию критериев эффективности иммунотерапии у больных злокачественными лимфомами. В результате проведенного исследования определены значимые диагностические критерии, определяющие состояние иммунной системы и качество жизни, применение которых позволяет осуществлять корректный выбор схемы фармакологической терапии у больных лимфопролиферативными заболеваниями, осложненными разными по выраженности иммунодефицитами. Определены критерии неэффективного применения химиотерапии больным злокачественными лимфомами с низким профилем качества жизни и выраженным иммунодефицитом.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, иммунодефицит, химиотерапия, качество жизни.

THE INVESTIGATED CHEMOTHERAPY EFFECTS OF IMMUNOLOGIC IMPAIRMENTS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS

A.V. Novitskiy¹, Yu.A. Sukhonos¹, A.S.Povzun², A.M. Ivanov¹, Yu.S. Khalimov¹, Yu.M. Atyunin³, A.K. Yurkin¹, A.V. Fomichev¹, V.A. Sidorenko⁴

¹*Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg;*

²*Scientific Research Institute of Emergency Care n.a. I.I. Dzhanlidze, Saint-Petersburg;*

³*Department of Medical Care of Saint-Petersburg;*

⁴*The Medical sanitary of the Ministry of internal affairs of the Russian Federation of Saint-Petersburg and Leningrad region.*

Address: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6,

Tel.: 8-901-301-88-10, E-mail: sukhonos1@mail.ru

SUMMARY

The criteria of immunotherapy effectiveness in malignant lymphomas patients were investigated. The most distinguish diagnostic criteria of immune and quality of life impairments to individualize pharmacologic therapy malignant lymphomas patients were found out. The treatment strategy for a malignant lymphomas patients with immunodeficiency and a low quality of life score was defined.

Key words: malignant lymphomas, immunodeficiency, quality of life, chemotherapy

Введение. С начала нового тысячелетия исследование качества жизни (КЖ) является универсальным критерием оценки состояния здоровья человека, как на популяционном, так и на индивидуальном уровнях [10, 11]. До настоящего времени оставалась не решенной проблема взаимосвязи между состоянием иммунной системы (ИС) и качеством жизни человека, особенно с точки зрения исследования механизмов влияния на эту связь, как самого иммунологического заболевания, так и процесса его лечения [3, 5, 6, 8]. Остается дискуссионным вопрос определения наиболее типичных вариантов иммунодефицитов при различных иммунопатологических процессах, а также их влияния на качество жизни больного

человека, что затрудняет разработку эффективных средств и схем фармакологической коррекции иммунных нарушений для оптимизации качества жизни этих людей [1, 4, 9]. Выход из данной проблемы представляется возможным при мониторинге качества жизни на этапах лечения больных злокачественными лимфомами (ЗЛ) для сравнения полученных результатов до иммунологической коррекции и после нее [2]. Особенно актуален такой подход при оценки эффективности противоопухолевой терапии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, когда качество жизни может стать веским аргументом, определяющим прогноз исхода заболевания, в то время как оценка состояния ИС может быть недостаточной для такой оценки [7, 9].

Цель исследования. Исследование особенностей влияния химиотерапии на состояние иммунной системы и качество жизни больных злокачественными лимфомами.

Материалы и методы исследования. Обследовано 286 больных злокачественными лимфомами. Морфологический вариант лимфомы устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ 2001 г, а стадия – классификацией Ann-Arbor. Более 85% больных ЗЛ имели В-клеточный фенотип заболевания. Более половины пациентов из этой группы были представлены лимфомой из малых лимфоцитов и диффузной крупноклеточной лимфомой. В зависимости от клинического течения заболевания все первичные больные делились на две группы: группа с индолентным течением в основном была представлена лимфомой из малых лимфоцитов (77%), а в группе с агрессивным течением преобладали пациенты с диффузной крупноклеточной лимфомой (49,9%). Лечение больных ЗЛ осуществлялось проведением 6 курсов стандартной химиотерапии (ХТ) в варианте СНОР (курсовые дозы препаратов составили: циклофосфан 750 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², преднизолон 40 мг/м²). После проведения программы ХТ, 286 больных ЗЛ разделились на две группы: первая, группа А (n=27), не прошедшие до конца программу ХТ по причине летального исхода (среднее количество проведенных курсов ХТ в данной группе составило 2,7±0,9 курсов), и вторая, группа В (n=259), с различными вариантами иммунодефицитов, прошедшие 6 курсов ХТ, с исходом основного

заболевания в ремиссию (частичную или полную). Определение эффективности ХТ у больных индолентными и агрессивными ЗЛ группы В осуществлялось путем оценки состояния ИС и КЖ через месяц после завершения 6 курсов ХТ и достижения ремиссии этого заболевания, исследование ИС и КЖ больных группы А определялось до проведения химиотерапии.

Контрольная иммунологическая группа сформировалась из 67 практически здоровых доноров крови и ее компонентов.

Количественное определение субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью микроцитотоксического теста, в котором мембраны исследуемых иммунокомпетентных клеток вследствие комплемент-зависимой цитотоксической реакции со специфическими моноклональными антителами против CD4, CD8, CD20, (МедБиоСпектр, Россия). Процентное соотношение различных субпопуляций лимфоцитов оценивали по соотношению живых и погибших клеток. Оценка гуморального звена иммунной системы включала помимо исследования зрелых форм В-лимфоцитов (CD20⁺), также определение концентрации иммуноглобулинов классов М, G, А методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили спектрофотометрическим методом.

Исследование качества жизни больных ЗЛ осуществлялось с помощью опросника MOS SF-36, имеющим 8 шкал с диапазоном метрики от 0 до 100 баллов. В качестве контрольных показателей КЖ использованы средние значения показателей шкал опросника MOS SF-36, полученные в ходе популяционного исследования 2114 жителей Санкт-Петербурга в 2003г.

Статистическую обработку производили на персональном компьютере с применением стандартного пакета статистической программы Microsoft Office Excel 2007. В процессе анализа массивы данных, имеющие параметрический характер распределения значений в выборке, подвергали статистической обработке с расчетом средних показателей, средней стандартной ошибки и стандартных отклонений. Достоверность разности двух средних или относительных величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Достоверность различий между группами выявляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и критерия χ^2 .

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Для статистического анализа данных, имеющих непараметрический характер распределения показателей в оцениваемом интервале, выявления внутри- и межгрупповых взаимосвязей использовали метод корреляционной зависимости с определением дисперсии и расчетом коэффициентов корреляции по Спирмену и Кендаллу для 95% уровней значимости.

Результаты исследования

Изучали влияние химиотерапии на состояние иммунной системы и качество жизни больных злокачественными лимфомами. В таблице 1 приведены некоторые показатели клеточного звена иммунной системы больных ЗЛ группы А.

Таблица 1

Состояние клеточного звена иммунной системы больных ЗЛ до лечения

Показатели	Группы сравнения, $M \pm m$		
	Контрольная группа, (n=67)	Группа больных ЗЛ до лечения, (n=286)	Группа А до лечения (n=27)
CD4 ⁺ , %	36,9 $\pm$ 1,3	30,0 $\pm$ 1,87*	17,1 $\pm$ 0,90*/**
CD8 ⁺ , %	26,2 $\pm$ 1,1	28,5 $\pm$ 1,52*	19,8 $\pm$ 1,24*/**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,40 $\pm$ 1,2	1,05 $\pm$ 0,07*	0,89 $\pm$ 0,02*/**

*— различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы до лечения ($p < 0,05$).

**— различия достоверны по сравнению с показателями группы больных злокачественной лимфомой до лечения ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1, у больных ЗЛ группы А по сравнению с общей группой больных ЗЛ до лечения, отмечаются достоверно низкие значения показателей Т-лимфоцитов хелперов на фоне соответствующего относительного снижения количества цитотоксических лимфоцитов, при этом количественное преобладание CD8⁺- лимфоцитов, над CD4⁺- лимфоцитами определило низкое значение регуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ 0,89 $\pm$ 0,02.

В таблице 2 представлены данные о влиянии химиотерапии на состояние Т-клеточного звена иммунной системы у больных ЗЛ группы В.

Таблица 2

Влияние химиотерапии на состояние Т-клеточного звена иммунной системы у больных ЗЛ группы В

Показатели	Группы сравнения, М±m		
	Контрольная группа, (n=67)	Группа больных ЗЛ до лечения, (n=286)	Группа В после лечения (n=259)
CD4 ⁺ , %	36,9±1,3	30,0±1,87*	33,8±1,21*/**
CD8 ⁺ , %	26,2±1,1	28,5±1,52*	22,9±1,10*/**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,40±0,2	1,05±0,07*	1,31±0,02*/**

*— различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы до лечения ($p<0,05$).

**— различия достоверны по сравнению с показателями группы больных злокачественной лимфомой до лечения ($p<0,05$).

Как видно из таблицы у больных группы В после завершения ХТ отмечена более позитивная динамика в состоянии клеточного звена адаптивного иммунитета, при этом отмечались значимое повышение показателя Т-лимфоцитов хелперов, а также значимым снижением количества цитотоксических лимфоцитов к уровню соответствующих показателей общей группы больных ЗЛ до лечения. В целом, у больных агрессивными ЗЛ группы В в 57% случаев абсолютное число CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов достоверно не изменялось, тогда, как их процентное содержание снижалось, а в 43% случаев наблюдалось снижение как абсолютного, так и относительного числа лимфоцитов. В раннем периоде после завершения ХТ у 69% больных ЗЛ группы В количество Т-хелперов/индукторов (CD4⁺-лимфоцитов) снижалось более значимо, чем количество CD8⁺-лимфоцитов.

В таблице 3 приведены показатели гуморального звена иммунного статуса больных ЗЛ группы А до лечения.

Таблица 3

Состояние гуморального звена иммунной системы у больных ЗЛ до лечения

Показатели	Группы сравнения, М±m		
	Контрольная группа, (n=67)	Группа больных ЗЛ до лечения, (n=286)	Группа А до лечения (n=27)
CD20 ⁺ , %	24,52±1,41	18,9±1,6*	10,3±1,1*/**
IgA, г/л	1,98±0,03	1,99±0,2*	1,62±0,01*/**
IgM, г/л	1,26± 0,01	1,71±0,12*	1,49±0,02*/**
IgG, г/л	12,05± 0,18	15,10±0,80*	19,1±0,8*/**
ЦИК, ед	87,40±1,28	251,29±10,43*	286±8,41*/**

*– различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы до лечения (p<0,05).

**– различия достоверны по сравнению с показателями группы больных злокачественной лимфомой до лечения (p<0,05).

Как видно, у больных ЗЛ группы А до лечения определяется выраженная дисиммуноглобулинемия на фоне значимо низкого значения показателя В-лимфоцитов-CD20⁺, который ниже значения соответствующего показателя группы ЗЛ до лечения, а также значимо высокого значения показателя ЦИК превышающего значения соответствующего показателя у контрольной группы более чем в 3 раза. Таким образом, до проведения ХТ в группе А отмечен значимый дисбаланс показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы характерный для выраженного вторичного комбинированного иммунодефицита Т- и В-клеточного типа.

В ходе исследования выявлено влияние химиотерапии на состояние гуморального звена иммунной системы больных ЗЛ группы В (табл. 4).

Таблица 4

Влияние химиотерапии на состояние гуморального звена иммунной системы у больных ЗЛ группы В

Показатели	Группы сравнения, М±m		
	Контрольная группа, (n=67)	Группа больных ЗЛ до лечения, (n=286)	Группа В после лечения (n=259)
CD20 ⁺ , %	24,52±1,41	18,9±1,6*	14,1±1,1*/**
IgA, г/л	1,98±0,03	1,99±0,2*	1,88±0,10
IgM, г/л	1,26± 0,01	1,71±0,12*	1,41±0,13*/**
IgG, г/л	12,05± 0,18	15,10±0,80*	12,42±0,43**
ЦИК, ед	87,40±1,28	251,29±10,43*	151±8,22**

*– различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы до лечения (p<0,05).

**- различия достоверны по сравнению с показателями группы больных злокачественной лимфомой до лечения ($p<0,05$).

Как видно из таблицы 4, влияние ХТ на состояние гуморального звена иммунной системы больных ЗЛ группы В проявляется достоверно значимым снижением значения показателя IgM по сравнению с группой больных ЗЛ до лечения. В тоже время концентрация IgG в группе В значимо снижалась после ХТ приближаясь к значению соответствующего показателя в контрольной группе. Также в группе В проведение ХТ приводило к выраженному снижению количества ЦИК.

Результаты исследования качества жизни больных ЗЛ до начала лечения представлены в таблице 5.

Таблица 5

Средние значения показателей качества жизни больных ЗЛ до лечения (общий опросник здоровья MOS SF-36)

Наименование шкалы	Группы сравнения, $M \pm m$		
	Контрольная группа (n=2114)	Группа больных ЗЛ до лечения (n=286)	Группа А до лечения (n=27)
Физическое функционирование	79,6 $\pm$ 12,0	46,3 $\pm$ 7,7*	29,1 $\pm$ 2,3*/**
Ролевое физическое функционирование	64,9 $\pm$ 9,0	36,8 $\pm$ 10,2*	21,8 $\pm$ 3,7*/**
Боль	66,4 $\pm$ 5,0	40,5 $\pm$ 6,3*	22,5 $\pm$ 4,3*/**
Общее здоровье	54,1 $\pm$ 6,0	45,6 $\pm$ 2,1*	35,2 $\pm$ 3,8*/**
Жизнеспособность	56,2 $\pm$ 8,0	44,1 $\pm$ 1,5*	39,3 $\pm$ 5,2*/**
Социальное функционирование	68,8 $\pm$ 10	53,3 $\pm$ 4,1*	31,9 $\pm$ 3,2*/**
Ролевое эмоциональное функционирование	66,5 $\pm$ 7,0	53,3 $\pm$ 3,7*	30,3 $\pm$ 4,2*/**
Психическое здоровье	58,0 $\pm$ 6,0	45,6 $\pm$ 4,2*	36,1 $\pm$ 2,2*/**

*— различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы до лечения ($p<0,05$).

**- различия достоверны по сравнению с показателями группы больных злокачественной лимфомой до лечения ($p<0,05$).

Как видно из данных таблицы, средние значения показателей КЖ больных ЗЛ группы А до проведения ХТ были значимо ниже соответствующих значений показателей группы контроля и общей группы больных ЗЛ.

Исследование больных ЗЛ позволило выявить ряд закономерностей связанных с влиянием ХТ на динамику показателей КЖ (табл.6).

Таблица 6.

Влияние ХТ на качество жизни больных ЗЛ до лечения (общий опросник здоровья MOS SF-36)

Наименование шкалы	Группы сравнения, М±m		
	Контрольная группа (n=2114)	Группа больных ЗЛ до лечения (n=286)	Группа В после лечения (n=259)
Физическое функционирование	79,6±12,0	46,3±7,7*	33,1±2,9*/**
Ролевое физическое функционирование	64,9±9,0	36,8±6,2*	23,5±2,6*/**
Боль	66,4±5,0	40,5±6,3*	33,4±2,6*/**
Общее здоровье	54,1±6,0	45,6±1,1*	47,2±3,4
Жизнеспособность	56,2±8,0	44,1±1,5*	51,3±3,9
Социальное функционирование	68,8±10	53,3±4,1*	48,4±3,3*/**
Ролевое эмоциональное функционирование	66,5±7,0	53,3±3,7*	39,1±1,4*/**
Психическое здоровье	58,0±6,0	45,6±4,2*	38,1±1,7*/**

*— различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы до лечения ($p<0,05$).

**— различия достоверны по сравнению с показателями группы больных злокачественной лимфомой до лечения ($p<0,05$).

После 6 курсов ХТ СНОР отмечается достоверное снижение значений показателей КЖ по всем шкалам опросника MOS SF-36, при этом, учитывая фактор полугодовой выживаемости этих больных, отмечается отсутствие значимых различий числовых значений показателей КЖ по шкалам Общего здоровья и Жизнеспособности.

Как показал анализ стартовых интегральных показателей КЖ общего физического здоровья и общего психического здоровья, полученных с помощью опросника MOS SF-36 у больных ЗЛ группы А, умерших в первые полгода после начала ХТ, значение показателя общего физического здоровья не превышало значения 35 баллов (рис. 1).

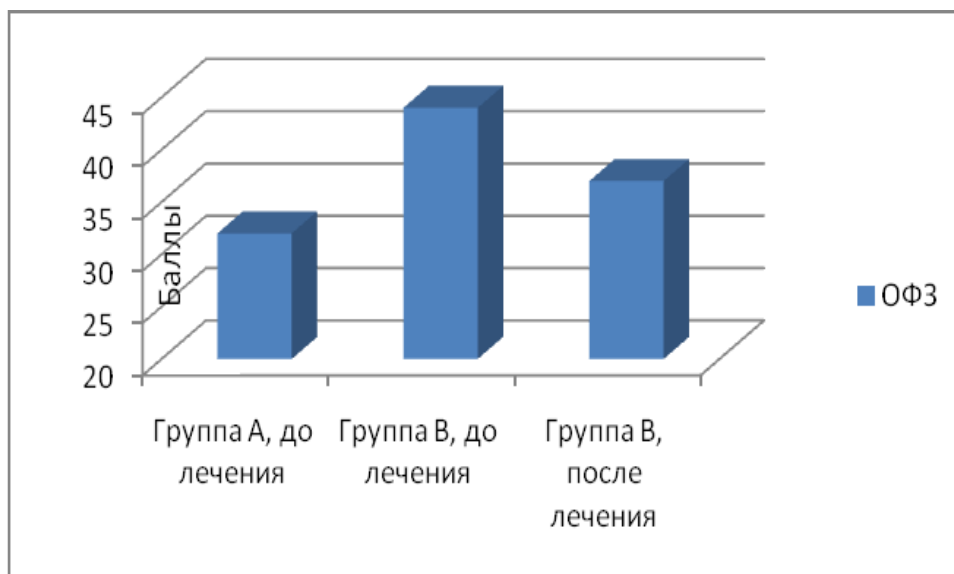


Рис.1. Значение интегрального показателя общего физического здоровья в группе А до лечения и группе В до и после лечения, (- $p < 0,05$ для результатов группы В).

Значение стартового интегрального показателя КЖ общего психического здоровья у больных ЗЛ группы А до лечения, не превышало значения 45 баллов (рис. 2).

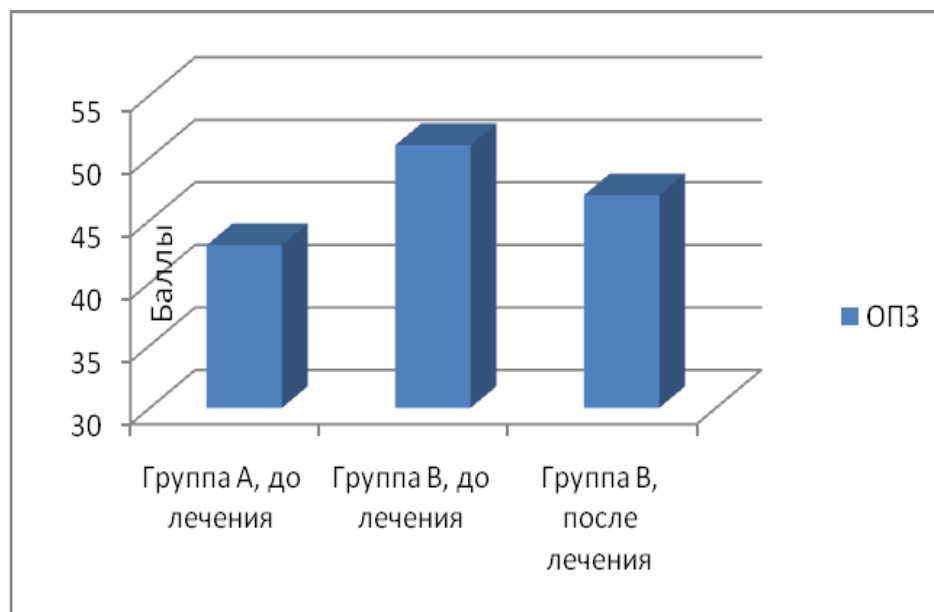


Рис.2. Значение интегрального показателя общего психического здоровья в группе А до лечения и группе В до лечения и после лечения, (- $p < 0,05$, для результатов группы В).

Обсуждение и выводы. В ходе исследования установлено, что у больных ЗЛ группы А до проведения химиотерапии определялся более выраженный комбинированный Т- и В- клеточный иммунодефицит еще до начала ХТ, чем в общей группе больных ЗЛ до ХТ. У больных ЗЛ группы В после ХТ определялся исход вторичного комбинированного Т- и В- клеточного иммунодефицита в такой же вариант иммунодефицита, однако, менее выраженный по значимости показателей состояния иммунной системы.

Анализ значений КЖ больных ЗЛ, позволил выявить следующие закономерности. Больные ЗЛ группы А, имели на старте лечения низкий профиль КЖ, связанный со значениями интегральных показателей общего физического здоровья ниже 35 баллов и общего психического здоровья ниже 45 баллов. Назначение ХТ больным ЗЛ группы В, имевших на старте лечения значения интегральных показателей общего физического здоровья выше 40 баллов, а общего психического здоровья выше 45 баллов, спустя полгода приводило к восстановлению показателей КЖ только по шкалам опросника MOS SF-36 «Общее

Здоровье» и «Жизнеспособность» до уровня исходного значения показателей КЖ больных ЗЛ до лечения.

Заключение

Результаты проведенного исследования помогают оценить перспективы клинического использования показателей состояния иммунной системы и качества жизни у больных злокачественными лимфомами, в качестве критериев, определяющих эффективность применения химиотерапии. Показано, что больные ЗЛ с выраженным вторичным Т- и В-клеточным иммунодефицитом и низким профилем качества жизни являются группой клинического риска, в отношении которых целесообразным представляется рассмотрение вопроса о замене стандартной химиотерапии паллиативной.

Список литературы

1. Мазуров В.И. Общие и частные закономерности изменений в иммунитете у больных лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями / В.И. Мазуров, А.М. Лиля, К.В. Раймиев // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 204.
2. Новиккий А.В. Прогностическое значение общего качества жизни у больных злокачественными лимфомами / А.В. Новиккий, Ю.А. Сухонос, С.В. Петленко // Рос. биомед. журн. Медлайн.Ру. – 2009. – Т. 10. – Ст. 12. – С. 168–

187.

3. Aldinucci D. [The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape](#) / D. Aldinucci // J. Pathol. – 2010. – Vol. 221, № 3. – P. 248–263.
4. Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma / J.O. Armitage // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 7. – P. 653–662.
5. Hirohashi Y. [Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells](#) / Y. Hirohashi // Immunotherapy. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 201–211.
6. Hsi E.D. [Biologic features of Hodgkin lymphoma and the development of biologic prognostic factors in Hodgkin lymphoma: tumor and microenvironment](#) / E.D. Hsi // Leuk. Lymphoma. – 2008. – Vol. 49, № 9. – P. 1668–1680.
7. Hudnall S.D. [Comparative flow immunophenotypic features of the inflammatory infiltrates of Hodgkin lymphoma and lymphoid hyperplasia](#) / S.D. Hudnall // Cytometry B. Clin. Cytom. – 2008. – Vol. 74, № 1. – P. 1–8.
8. Кьпперс R. The biology of Hodgkin's lymphoma / R. Кьпперс // Nat. Rev. Cancer. – 2009b. – Vol. 9. – P. 15–27.
9. Leandro M.J. Anti-tumour necrosis factor therapy and B cells in rheumatoid arthritis / M.J. Leandro // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 128.
10. Sukhonos Yu. Quality of life of the healthy population of St. Petersburg / Yu. Sukhonos, A. Novik, T. Ionova // Quality of Life Research. – 2000. – Vol.9, № 3. – P. 308.
11. Ware J.E. Overview of the SF-36 Health Survey and the IQOLA Project / J.E. Ware, B. Gandek // J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol. 51, № 11. – P. 903–912.