**УТВЕРЖДАЮ**

**Директор КНИИГиПК, д.м.н., профессор**

**_____С. Л. Шарыгин**

**"25" декабря 2003 года**



**ГУ Кировский научно-исследовательский институт**

**гематологии и переливания крови**

**ОТЧЕТ**

# О применении биологически активной добавки "Рекицен-РД" в комплексной терапии больных неходжкинскими лимфомами

**Киров, 2003 год.**

**Актуальность темы**

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – наиболее распространенная форма онкогематологических заболеваний. Для лечения НХЛ применяются все виды противоопухолевой терапии.

Совершенствование химиотерапии заключается в повышении эффективности лекарственных средств и снижении токсичности, т.е. повреждающего действия цитостатиков на нормальные ткани и физиологические функции организма. Зачастую снижение токсичности играет ключевую роль в улучшении качества жизни больных с опухолевыми заболеваниями. Среди наиболее распространенных видов токсичности цитостатиков следует отметить миелотоксичность, тошноту и рвоту.

Миелотоксичность – повреждение костного мозга, сопровождается снижением содержания числа лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов периферической крови, при этом наиболее опасным проявлением миелодепрессии является нейтропения. Нейтрофилы представляют собой основной компонент естественной защиты организма против бактериальных и других патогенов, и снижение их содержания в крови резко повышает риск инфекции. Клиническую проблему представляют также тромбоцитопения и анемизация. Тромбоцитопения способна приводить к геморрагическим осложнениям, нередко фатальным, особенно при наличии сопутствующей инфекции. Анемизация, роль которой до последнего времени недооценивалась, способна в свою очередь не только значительно снизить качество жизни больных, но и ухудшить результаты химио и радиотерапии.

Тошнота и рвота относятся к побочным действиям цитостатиков, наиболее тягостно переносимых больными. Известно, что некоторые пациенты предпочитали отказаться от потенциально излечивающего лечения из-за вызванной химиотерапией тошноты и рвоты. Неблагоприятны также и объективные медицинские последствия тошноты и рвоты. Анорексия, дегидратация, электролитные нарушения и надрывы слизистой желудка (синдром Мэллори-Вэйса) нередко встречаются после высокоэметогенной

терапии. Одним из главных механизмов реализации рвотного действия большинства цитостатиков является стимуляция рецепторной тригерной зоны, расположенной в area postrema на дне 4-го желудочка головного мозга. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатики, проникая в кровь или спиномозговую жидкость, так и периферические нервные импульсы из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Последний механизм представляется весьма важным, так как блокада блуждающего нерва сама по себе способна полностью предотвратить рвоту, вызываемую цитостатиками. При этом основным событием является воздействие цитостатиков на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин. Последний является принципиальным нейротрансмиттером, ответственным за возникновение острой тошноты и рвоты. 5-НТ3 рецепторы к серотонину расположены как в области рецепторной триггерной зоны, так и на афферентных нейронах блуждающего нерва и на самих энтерохромаффинных клетках ЖКТ.

Терапевтические подходы, снижающие тяжесть токсических проявлений, рассчитаны в основном на коррекцию уже развившейся токсичности, а не на ее профилактику. Что же касается предупреждения токсических осложнений, то до сих пор клиника располагает лишь единичными препаратами, действие которых направлено на профилактику токсических поражений отдельных органов, таких как сердце, слизистые оболочки ЖКТ, мочевого пузыря (кардиоксан, лейковорин, месна). Они имеют ограниченный спектр действия, так как способны защищать, как правило, один вид здоровых тканей (или орган) лишь от одного класса цитостатических препаратов.

В то же время отсутствие эффективной защиты нормальных клеток от химио- и лучевого воздействия ухудшает результаты лечения больных, так как во многих случаях требуется снижение дозировок медикаментов, удлинение интервалов между курсами и отсрочка лучевой терапии, что увеличивает вероятность сохранения резидуального клеточного клона и развития рецидива опухоли. Иными словами, токсичность цитостатических препаратов

лимитирует проведение противоопухолевой терапии в необходимом объеме и, следовательно, снижает ее эффективность.

Приведенные данные позволяют понять важность создания системы эффективной защиты нормальных клеток от разрушающего воздействия химиопрепаратов.

Применение современных средств поддерживающего лечения способно не только значительно улучшить качество, но и в ряде случаев увеличить общую безрецидивную выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями.

В настоящее время для устранения интоксикации различного происхождения, в том числе при онкогематологических заболеваниях, используют энтеросорбенты. Энтеросорбенты – это препараты, выводящие из организма вредные вещества.

В последние годы вызывает интерес энтеросорбент рекицен-РД, созданный на основе высокой биотехнологии.

Рекицен–РД изготавливается из экологически чистого сырья по оригинальной технологии и не содержит мучные включения. Основу препарата составляет продукт безалкогольной ферментации пшеничных и ржаных отрубей уникальным штаммом винных дрожжей. В препарате также присутствуют пищевые волокна и инактивированные температурой винные дрожжевые клетки. Известно, что рекицен-РД способен элиминировать из организма токсины микробного, химического, аллергического и лекарственного происхождения. Рекицен-РД относится к классу современных лекарственных средств пробиотического действия. Поступая внутрь кишечника, он, с одной стороны, связывает только токсические вещества, а с другой насыщает организм пищевыми волокнами, микроэлементами, витаминами $B_1$, $B_2$, $B_6$, PP, $Д_2$, аминокислотами, пектином, устраняет дисбактериоз, оказывает противовоспалительное и иммунокоррегирующее действие, восстанавливает моторику кишечника. Такой механизм действия рекицена-РД отличает его от других энтеросорбентов.

Каждая стадия производства рекицена-РД проходит независимую экспертизу и высоко оценена как отечественными, так и зарубежными специалистами, в частности Японии и Южной Кореи.

**Цель работы:** изучение клинико-лабораторной эффективности энтеросорбента "Рекицена–РД" в комплексной терапии больных НХЛ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить гематологическую токсичность цитостатика флюдарабина у больных НХЛ на фоне терапии рекиценом–РД;
2. Изучить гематологическую токсичность цитостатиков флюдарабина и циклофосфана у больных НХЛ на фоне терапии рекиценом–РД;
3. Изучить состояние гуморального и клеточного иммунитета у больных НХЛ на фоне химиотерапии с включением рекицена–РД;
4. Охарактеризовать особенности течения НХЛ в процессе химиотерапии с использованием рекицена-РД;
5. Оценить клиническую эффективность применения энтеросорбента рекицена–РД в комплексном лечении НХЛ.

**Материалы и методы:**

В работе представлены данные клинико-лабораторного обследования 60 больных НХЛ за период с марта по декабрь 2003 года.

Пациенты наблюдались на базе поликлинического отделения и I-го гематологического отделения клиники ГУ Кировского НИИ гематологии и переливания крови.

Общая характеристика больных НХЛ представлена в таблице 1

Таблица 1.

**Общая клиническая характеристика больных**

| Показатель | Больные НХЛ n (%) |
|---|---|
| Количество больных | 60 (100) |
| Средний возраст больных | 56 |
| Пол | |
| М | 32 (53) |
| Ж | 28 (47) |
| Индекс ECOG (баллы) | |
| 0-1 | 30 (50) |
| 2-4 | 30 (50) |
| В-симптомы | |
| есть | 20 (33) |
| нет | 40 (67) |
| Характеристика | |
| диффузный | 52 (87) |
| очаговый | 8 (13) |
| Стадия | |
| 1-2 | 35 (58) |
| 3-4 | 25 (42) |
| Поражение костного мозга | 60 (100) |
| Поражение нелимфойдных органов | 2 (3) |

При рассмотрении клинической характеристики пациентов, установлено, что возраст больных НХЛ колебался от 35 до 65 лет (медиана 56 лет). Распределение по полу и индексу ECOG статистически равномерное. Больные имели преимущественно продвинутые стадии заболевания. Симптомы опухолевой интоксикации присутствовали у 1/3 больных НХЛ. У всех больных отмечалось поражение костного мозга и лишь у 2 пациентов выявлено поражение нелимфойдных органов.

Нами проведено изучение эффективности рекицена–РД в составе цитостатической терапии у больных НХЛ, получавших различные режимы химиотерапии, включающие флюдарабин.

Программы терапии, используемые в лечении НХЛ:

- ❖ Флюдарабин, рекицен–РД (FR)

Флюдарабин 25 мг/м$^2$ в/в в течении 5 дней, рекицен-РД 300 мг/кг массы тела в сутки за 30 минут до еды в течение 20 дней. Курсы проводились каждые 4 недели. Количество курсов от 2 до 6 (в среднем 4 курса).

- ❖ Флюдарабин (F)

Флюдарабин 25 мг/м$^2$ в/в в течении 5 дней. Курсы проводились каждые 4 недели. Больные получили от 2 до 6 курсов (в среднем 4 курса).

- ❖ Флюдарабин, циклофосфан, рекицен-РД (FCR)

Флюдарабин 25 мг/м$^2$ в/в в течении 3 дней, циклофосфан 300 мг/м$^2$ в/в в течении 3 дней, рекицен-РД 300 мг/кг массы тела в сутки за 30 минут до еды в течение 20 дней. Курсы проводились каждые 4 недели. Количество курсов от 2 до 6 (в среднем 4 курса).

- ❖ Флюдарабин, циклофосфан (FC)

Флюдарабин 25 мг/м$^2$ в/в в течении 3 дней, циклофосфан 300 мг/м$^2$ в/в в течении 3 дней. Курсы проводились каждые 4 недели. Количество курсов от 2 до 6 (в среднем 4 курса).

Таблица 2

**Распределение больных по группам в зависимости от вида терапии**

| Группа больных | Медиана возраста | Количество больных |
|---|---|---|
| I - F+рекицен-РД | 56 | 15 |
| II - F | 58 | 10 |
| III - FC+рекицен-РД | 57 | 15 |
| IV - FC | 57 | 20 |

Анализ противоопухолевого эффекта различных режимов химиотерапии проводился по окончании 2-6 курсов лечения. Объективный эффект оценивали по бальной системе (согласно рекомендации Российского онкологического научного центра РАМН): "3" – регресс опухолевой массы более чем на 50% с продолжительностью эффекта не менее 1 месяца; "2" – регресс опухоли на 25-50% не менее чем на 1 месяц; "1" – уменьшение опухолевой массы менее чем на 25% на срок до 1 месяца.

Таблица 3

**Результаты применения различных режимов химиотерапии с включением рекицена-РД и без него у больных НХЛ**

| Программы терапии | Объективный эффект (баллы) | | |
|---|---|---|---|
| | "3" | "2" | "1" |
| FR/F | 6/4 | 4/2 | 2/2 |
| FCR/FC | 8/6 | 1/9 | 0/0 |
| Всего, абс | 14/10 | 5/11 | 2/2 |
| Всего, % | 46,6/33,3 | 16,6/36,6 | 6,6/6,6 |

Как видно из таблицы 3 наибольший противоопухолевый эффект по 3-х бальной системе наблюдался после режимов химиотерапии с включением рекицена-РД (46,6% против 33,3%).

Необходимо отметить своеобразное психостимулирующее действие рекицена-РД. Уже через 2-3 недели приема препарата у значительной части больных наступало повышение аппетита, уменьшение слабости, улучшение настроения.

При проведении настоящего исследования были оценены результаты различных программ терапии по количеству развившихся полных ремиссий. При этом установлено, что наибольшее число больных с достигнутой полной ремиссией было среди лиц, получавших режим FCR (таблица 4).

Таблица 4

**Сравнительная эффективность различных программ терапии по достижению полных ремиссий у больных НХЛ**

| Результат терапии | Программы терапии | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FR n=15 | F n=10 | FCR n=15 | FC n=20 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Полная ремиссия | 3 (20) | 2 (20) | 6 (40) | 5 (25) |

Кроме того, в работе проанализирована токсичность различных видов химиотерапии, с включением рекицена-РД и без него (таблица 5).

Таблица 5

**Токсичность лечения по критериям ВОЗ в зависимости от программы химиотерапии**

| Побочное проявление | FR | F | FCR | FC |
|---|---|---|---|---|
| | n=15 | n=10 | n=15 | n=20 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Лейкопения 1-2 ст. | 5 (33)* | 8 (80) | 8 (53)** | 19 (93) |
| Лейкопения 3-4 ст. | 0 | 2 (20) | 1 (7) | 4 (20) |
| Анемия 1-2 ст. | 3 (20)* | 4 (40) | 3 (20)** | 8 (40) |
| Тромбоцитопения 1-2 ст. | 1 (7)* | 2 (20) | 2 (13)** | 5 (25) |
| Лихорадка без доказонной инфекции | 2 (13)* | 3 (30) | 3 (20)** | 8 (40) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Инфекция 1-2 ст. | 1 (7)* | 2 (20) | 1 (7)** | 6 (30) |
| Тошнота/рвота 1-2 ст. | 3 (20)* | 5 (50) | 5 (33)** | 14 (70) |

* - различия достоверны между группами больных FR и F ($p<0,05$)

** - различия достоверны между группами больных FCR и FC ($p<0,05$)

Результаты оценки токсичности различных режимов лечения показали следующее.

У всех больных НХЛ, получивших химиотерапию наблюдался токсический эффект, определяемый по шкале ВОЗ. Гематологическая токсичность выражалась в развитии лейкопении, тромбоцитопении и анемии различной степени тяжести. Основным проявлением гематологической токсичности было угнетение лейкоцитарного ростка, которое отмечалось наиболее выражено у лиц получавших программы FC и F без включения рекицена-РД.

Среди пациентов, у которых химиотерапия проводилась на фоне приема рекицена–РД, статистически достоверно реже наблюдалась нейтропения, а также тромбоцитопения и анемия.

Наиболее частым негематологическим побочным эффектом были инфекции, подтвержденные у 20% больных на терапии F, у 30% лиц при лечении по программе FC и лишь у 7% больных на фоне лечения FCR и у 7% больных на терапии FR.

Такие побочные проявления как тошнота, рвота зарегистрированы преимущественно у больных на терапии F (в 50% случаев) и FC (в 70% случаев) без включения рекицена-РД. Тогда как у пациентов, в комплексное лечение которых назначался рекицен-РД, тошнота, рвота констатировались в 2 раза реже.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что препарат рекицен-РД снижает гематологическую и негематологическую токсичность

химиотерапии флюдарабином и циклофосфаном у больных НХЛ и обеспечивает лучшую переносимость указанных режимов лечения. Снижение токсичности противоопухолевых препаратов позволяет увеличить общее количество курсов до максимального значения – 6, что, безусловно, имеет важное значение для достижения полных ремиссий и увеличения их продолжительности у большего числа пациентов.

Наряду с этим в результате проведенных исследований обнаружено, что у больных НХЛ имеются комбинированные иммунные нарушения, затрагивающие все звенья иммунной системы организма.

У обследованных нами больных до начала химиотерапии выявлено статистически значимое снижение уровня иммуноглобулинов G, A и M по сравнению со здоровыми лицами (таблица 6).

Таблица 6

**Состояние гуморального иммунитета у больных НХЛ**

| Показатель | Больные до химиотерапии (n=30) | Больные после химиотерапии с включением рекицена-РД (n=23) | Больные после химиотерапии без рекицена-РД (n=30) | Здоровые лица (n=50) |
|---|---|---|---|---|
| Ig G (г/л) | 9,44 ± 0,81* | 12,36 ± 0,9** | 11,0 ± 1,45 | 11,0 ± 0,15 |
| Ig A (г/л) | 1,41 ± 0,2* | 1,96 ± 0,23 | 1,7 ± 0,32 | 2,2 ± 0,04 |
| Ig M (г/л) | 0,94 ± 0,16* | 1,75 ± 0,36** | 1,16 ± 0,21 | 1,6 ± 0,04 |

* - различия достоверны по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$);

** - различия достоверны между группами больных до и после химиотерапии ($p<0,05$).

При анализе изменений показателей гуморального иммунитета в процессе лечения выявлено достоверное увеличение IgG и IgM по сравнению с первоначальным уровнем у больных получавших химиотерапию с включением рекицена-РД.

Наряду с этим на фоне проведения химиотерапии была изучена динамика относительного содержания основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Установлено, что после завершения химиотерапии F и FC исходно сниженный уровень CD3+ клеток возрастал в 1,8 раза, однако не достигал нормальных значений, а сниженные уровни CD4+ и CD8+ увеличивались в 1,3 и 1,1 раза соответственно. У больных получавших химиотерапию с включением рекицена-РД, уровень CD3+ клеток возрастал в 2,5 раза, CD4+ в 2 раза, CD8+ в 1,8 раза. Уровни же лимфоцитов с маркерами естественных киллеров (CD16+) и активированных клеток (CD25+) исходно находившихся в пределах нормальных значений, возрастали в 1,3 и 1,5 раза соответственно при терапии не включающей рекицен-РД. При терапии с включением рекицена-РД количество CD16+ увеличилось в 2 раза, CD25+ в 2,3 раза. Таким образом химиотерапия F и FC с включением рекицена-РД позволяет более существенно снизить уровень В-лимфоцитов, повысить уровень Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+) в периферической крови, что косвенно свидетельствует о более выраженной противоопухолевой активности применяемого комплексного лечения.

Оценка функций основных неспецифических эффекторных клеток периферической крови – нейтрофилов – выявила, что у больных НХЛ до химиотерапии наблюдалось снижение относительных показателей фагоцитарной активности гранулоцитов в латекс-тесте по сравнению со здоровыми лицами, причем низкими были как интенсивность поглощения латекса (ФИ), так и % клеток участвующих в фагоцитозе. Кроме того, выявлено достоверное снижение показателей спонтанного и стимулированного вариантов НСТ теста у больных НХЛ, что отражает низкий потенциал нейтрофилов в кислородозависимом киллинге микроорганизмов.

Таблица 7

**Показатели функций фагоцитирующих клеток у больных НХЛ**

| Показатель | Больные до химиотерапии (n=60) | Больные после химиотерапии с рекиценом-РД (n=30) | Больные после химиотерапии без рекицена-РД (n=35) | Здоровые лица (n=50) |
|---|---|---|---|---|
| ФАН (%) | 48,0 ± 1,2* | 59,1 ± 1,0**/*** | 68 ± 0,8** | 79 ± 1,6 |
| Абс. значения ФАН*$10^9$/л | 3,2 ± 0,001* | 4,9 ± 0,001**/*** | 4,1 ± 0,001** | 2,9 ± 0,001 |
| ФИ | 4,9 ± 0,2* | 7,5 ± 0,3**/*** | 6,0 ± 0,2** | 10,6 ± 0,8 |
| НСТ-тест (%): | | | | |
| спонтанная | 5,4 ± 0,24* | 9,0 ± 0,3**/*** | 7,2 ± 0,28** | 12,4 ± 0,99 |
| стимулированная | 10,2 ± 1,3* | 20,7 ± 0,9**/*** | 15,8 ± 0,8** | 31,3 ± 0,9 |

*- различия достоверны между группами больных до химиотерапии и здоровыми лицами ($p<0,05$);

**- различия достоверны между группой больных до химиотерапии и группой больных после химиотерапии ($p<0,05$);

***- различия достоверны между группой больных после химиотерапии с рекиценом-РД и без рекицена-РД ($p<0,05$).

Как видно из таблицы 7, у больных НХЛ после химиотерапии с включением рекицена-РД отмечалось увеличение абсолютных значений фагоцитарной активности нейтрофилов, а также усиление активности по относительным показателям их кислородозависимой микробицидности по данным спонтанного и стимулирующего вариантов НСТ-тестов ($p<0,05$).

Таким образом, обобщая полученные данные следует отметить, что химиотерапия FC с включением рекицена-РД имеет более выраженный

противоопухолевый эффект по сравнению с другими режимами лечения. Рекицен-РД обеспечивает лучшую переносимость химиотерапии. Химиотерапия F, FC с включением рекицена-РД вызывает значительно менее выраженную токсичность по шкале ВОЗ у больных НХЛ. Представленные материалы свидетельствуют о иммуномодулирующем действии рекицена-РД на гуморальное и клеточное звено иммунитета. После энтерального использования рекицена-РД отмечено достоверное увеличение уровня IgG и IgM, функций фагоцитирующих клеток у больных НХЛ. Программы химиотерапии F, FC с включением рекицена-РД позволяют более существенно снизить количество В-лимфоцитов, повысить уровень Т-клеток периферической крови, приближая их к нормальным показателям, что имеет важное значение в противоопухолевой активности комплексной терапии и возможно снижении химиорезистентности.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что режимы химиотерапии с включением рекицена-РД являются более эффективными по сравнению со стандартными схемами лечения. Рекицен-РД может быть рекомендован к использованию в онкогематологии в качестве препарата снижающего токсичность химиотерапии и повышающего противоопухолевое действие цитостатиков.

Исполнитель:
Руководитель гематологической
клиники
к.м.н., доцент Загоскина Т. П.

Отчет принят.