

## ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ

Л.Н. Петрова, Р.Ш. Хасанов, И.А. Гилязутдинов

ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Чебоксары

Петрова Лариса Николаевна,  
зам. главного врача по медицинской части ГУЗ Республиканский  
клинический онкологический диспансер МЗ и СР ЧР,  
428000, Россия, Чувашская Республика,  
г. Чебоксары, ул. Гладкова, 23,  
тел. 8 (352) 56-11-20,  
e-mail: seagull27@mail.ru

*У больных с распространенными формами злокачественных новообразований проведена оценка влияния имунофана на иммунологические показатели периферической крови в процессе химиотерапии. Показано, что химиотерапевтическое лечение оказывает супрессирующее действие на иммунную систему. Включение в комплекс лечения имунофана оказало положительное влияние на состояние иммунной системы пациента.*

**Ключевые слова:** химиотерапия, имунофан, иммунорегуляторный индекс.

## INFLUENCE OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT ON IMMUNOLOGIC INDEXES PERIPHERAL BLOOD PATIENTS WITH ADVANCED FORMS ONCOLOGY DISEASES AND POTENTIAL ROADS COVER-THERAPY CORRECTION THEM

L.N. Petrova, R.Sh. Khasanov, I.A. Gilyazutdinov

*Patients with advanced forms oncology diseases conducted an estimation of influence imunofane on immunologic indexes peripheral blood during chemotherapy. It is shown, that chemotherapeutic treatment causes suppressing effect on immune system. Inclusion in complex of treatment imunofane has rendered positive influence on condition of immune system of patient.*

**The key words:** chemotherapy, imunofane, immunoregulatory index.

### Введение

Неуклонный рост злокачественных новообразований все острее ставит вопросы адекватной помощи миллионам онкологических больных [2,4]. В настоящее время применение лекарственной терапии оправдано у 65% онкологических больных [1,5]. Поддержание адекватного иммунного статуса при химио- и лучевой терапии опухолей является важнейшей клинической проблемой, однако до настоящего времени остается недостаточно изученной.

Одним из путей повышения эффективности лечения онкологических и других заболеваний химиотерапевтическими препаратами является их комбинирование с иммуномодуляторами. Имеются сведения о том, что применение препаратов тимического происхождения до начала или после химиотерапии у больных онкологическими и аутоиммунными заболеваниями способствовало подъему ранее сниженных показателей иммунитета и улучшению состояния больных [3].

**Цель исследования**

Изучить влияние имунофана на иммунологические показатели крови больных, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу распространенных форм злокачественных новообразований.

**Материалы и методы**

Исследование проведено на 132 пациентах, десять из которых были практически здоровы (контрольная группа) и 122 - онкологические больные с разной локализацией процесса: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественные опухоли головы и шеи. В зависимости от проводимого лечения, больные были разделены на две группы: 1-я - 60 человек, получали только химиотерапию, 2-я - 62 человека, получали химиотерапию на фоне введения имунофана. Среднее общее состояние по критериям ВОЗ в обеих группах - 1,6. Возраст больных - от 28 до 79 лет. Средний возраст исследуемых составил в 1-й группе - 55,3, во 2-й группе - 55,5 года, в контрольной группе - 49 лет. В исследование вошли 71 мужчина и 61 женщина. У всех больных, вошедших в исследование, морфологически диагноз был верифицирован. На момент включения больных в настоящее исследование у пациентов был диагностирован местнораспространенный процесс (Т3-4), метастатическое поражение региональных лимфоузлов (N1-3), определяемые отдаленные метастазы (M1) либо диссеминированный процесс после проведенного ранее оперативного или комбинированного лечения. Часть больных в анамнезе получали специфическое лечение (оперативное лечение, лучевую терапию).

У всех больных химиотерапевтическое лечение применялось впервые. Больные получали различные курсы химиотерапии (классические для данных нозологий) с включением препаратов платины, антрациклинов, винкаалкалоидов, таксанов, алкилирующих агентов и др. с обязательной предварительной премедикацией, включающей глюкокортикостероиды (дексаметазон 8-12 мг) и про-

тиворвотные препараты (антагонисты рецепторов 5НТЗ). При раке молочной железы применялись схемы комбинированной химиотерапии FAC, PA; при немелкоклеточном раке легкого - EP, TC, GP; при мелкоклеточном раке легкого - CAV, TC, IP; при злокачественных опухолях головы и шеи - PF, АСОП+цисплатин, DP. Введение имунофана началось за 1-2 дня до начала химиотерапии и продолжалось в течение всего курса лечения по схеме 1,0 в/м через день №10.

Кровь пациентов исследовалась в динамике: непосредственно перед первым курсом химиотерапии и через 3 недели после первого дня начала 2 курса химиотерапии (схемы различных курсов химиотерапии имели длительность от 1 до 15 дней). У здоровых людей кровь бралась дважды с интервалом в 3 недели для исключения влияния временно-го фактора на показатели иммунного статуса.

В задачу исследования входило изучение динамики иммунологических показателей в процессе химиотерапии в зависимости от применения имунофана. Иммунологическое тестирование включало оценку клеточного звена иммунитета. Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов к дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека: CD3, CD5, CD7 (маркеры Т-лимфоцитов), CD4 (маркер хелперов/индукторов), CD8 (маркер супрессорных/цитотоксических Т-лимфоцитов), CD16 (маркер естественных киллеров). Иммунорегуляторный индекс высчитывали по соотношению CD4+ и CD8+ клеток. Динамика показателей иммунного статуса больных в процессе химиотерапии и химиотерапии на фоне имунофана представлена в таблице 1.

Анализируя полученные данные в ходе исследования иммунологических показателей при проведении химиотерапевтического лечения, можно отметить, что исходные значения CD3+, CD5+, CD7+ Т-лимфоцитов у онкологических пациентов были снижены в сравнении с показателями контрольной группы. Проведение химиотерапии способствует дальнейшему снижению числа Т-лимфоцитов (достоверно - CD3+, CD5+, CD7+), уменьшает ко-

**Таблица 1**

**Динамика показателей иммунного статуса больных с распространенными формами злокачественных новообразований в процессе химиотерапии и химиотерапии на фоне имунофана**

Показатели клеточного иммунитета	Контрольная группа	Химиотерапевтическое лечение		Химиотерапевтическое лечение на фоне сопроводительной терапии имунофаном	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3	63,4 ± 1,9	55,5 ± 1,9	47,6 ± 1,1*	56,6 ± 1,1	58,9 ± 0,7*
CD5	64,1 ± 1,6	57,7 ± 1,9	49,6 ± 2,1*	59,6 ± 0,4	61,1 ± 1,3
CD7	72,9 ± 1,2	66,6 ± 1,5	56,2 ± 1,6*	66,9 ± 1,9	69,1 ± 0,3*
CD4	36,8 ± 1,5	34,1 ± 1,5	27,8 ± 1,4*	34,6 ± 0,9	36,9 ± 0,9*
CD8	26,3 ± 1,2	25,2 ± 1,2	26,1 ± 1,5	25,6 ± 0,9	25,9 ± 1,3
CD16	19,2 ± 1,4	18,5 ± 1,8	17,5 ± 1,1	18,7 ± 1,4	19,1 ± 1,2
CD4 / CD8	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2

**Примечание:** \* - достоверность критерия  $P < 0,05$  (сравнение с группой до химиотерапии)

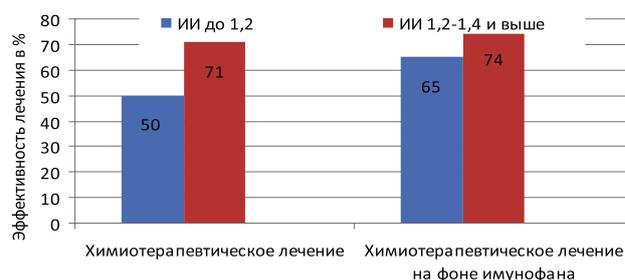
личество Т-хелперов (CD4), что ведет к снижению уровня иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8) ( $P < 0,05$  - сравнение с группой до химиотерапии). Введение имунофана при проведении химиотерапевтического лечения ведет к повышению уровня исходно сниженных значений Т-лимфоцитов (достоверно – CD3+, CD4+, CD7+), и иммунорегуляторный индекс сохраняет прежние позиции.

Выявлена определенная связь между показателем иммунорегуляторного индекса и эффективностью химиотерапии (рис. 1).

Пониженные цифры иммунорегуляторного индекса встречались у половины больных, вошедших в исследование. Лучший эффект лечения наблюдался в группе больных с нормальными показателями иммунорегуляторного индекса. В группе, получающей только химиотерапевтическое лечение, положительный ответ на терапию при иммунорегуляторном индексе больше 1,2 отмечался у больных раком молочной железы в 1,4 раза, у больных мелкоклеточным раком легкого - в 1,3 раза чаще, чем у больных с иммунорегуляторным индексом менее 1,2. При пониженных показателях иммунорегуляторного индекса наихудший результат лечения отмечен у больных с немелкоклеточным раком легкого из группы Х, где общий ответ на лечение достигался в 2,5 раза реже в сравнении с больными, чьи показатели иммунорегуляторного индекса были в пределах нормы. В среднем эффективность лечения пациентов из 1-й группы с нормальными показателями иммунорегуляторного индекса была выше на 21% в сравнении с больными, чей иммунорегуляторный индекс был ниже 1,2.

Лечение пациентов группы, получающей химиотерапию на фоне имунофана было более эффективным при иммунорегуляторном индексе выше 1,2 только у больных, получающих лечение по поводу мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Так, при лечении немелкоклеточного рака легкого положительный ответ на лечение у больных с нормальными показателями иммунорегуляторного индекса встречался в 3 раза чаще, чем у больных с пониженным иммунорегуляторным индексом. При химиотерапевтическом лечении на фоне имунофана опухолей головы и шеи, рака молочной железы положительного влияния нормального уровня иммунорегуляторного индекса на результаты терапии не отмечено. В целом разница в эффективности ле-

чения пациентов группы Х+И при разных показателях иммунорегуляторного индекса составила 9%.



**Рис. 1. Зависимость эффективности лечения от уровня иммунорегуляторного индекса (ИИ)**

Сопоставляя результаты лечения с исходными значениями уровня иммунорегуляторного индекса пациентов обеих групп, можно сделать вывод о том, что при исходно низком уровне иммунорегуляторного индекса в целях повышения эффективности химиотерапии целесообразно включение в лечение препаратов иммуномодулирующего действия (в частности имунофана). При хороших показателях иммунорегуляторного индекса применение иммуномодуляторов необязательно.

#### Список литературы

1. Переводчикова Н.И. Изменение арсенала противоопухолевых препаратов за последние 15 лет и современные возможности химиотерапии опухолевых заболеваний // 9 Российский онкологический конгресс. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. - 224 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. - 253 с.
3. Garaci E. Thymosin alpha-1 in the treatment of malignant melanoma and other cancers // Int. J. Immunorehabil. - 2000. - Vol. 2. - №3. - P. 12.
4. Hamilton A. and Hortobagyi G. Chemotherapy: What progress in the last 5 years // J. Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23. - P. 1760-1775.
5. Mackey J. The Role of Adjuvant Docetaxel in Early Stage Breast Cancer // ASCO 2005. - Educational Book. - 14-20 ASCO, 2005.