

УДК 618.19-006.6-031.14-08: 615.038

Д.С.Мирзоева, Г.М.Бобиев, А.Н.Шахматов

ИММУНОТЕРАПИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА ПРЕПАРАТОМ ТИМОЦИН В СОЧЕТАНИИ С ПАЛЛИАТИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Республиканский онкологический научный центр Республики Таджикистан**(Представлено академиком АН Республики Таджикистан Г.К.Мироджовым 03.09.2012 г.)*

Приводятся результаты исследования влияния тимоцина на клинические и иммунологические показатели крови больных диссеминированным раком молочной железы. Показано, что применение тимоцина способствовало стабилизации клинических показателей крови и нивелированию Т-клеточного иммунодефицита.

Ключевые слова: диссеминированный – рак – молочная железа – тимоцин – иммунодефицит.

Диссеминированный рак молочной железы (ДРМЖ) является ведущим по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин [1]. Пик заболеваемости РМЖ приходится на 45-60 лет, тогда как общая заболеваемость злокачественными опухолями достигает максимума к 70 годам. Средняя продолжительность жизни больных с момента выявления метастазов не превышает 3 лет, более 5 лет живут 25-30%, более 10 лет – 10% больных. Медиана выживаемости больных, получавших современное лечение, только на 3-4 месяца больше, чем у нелеченых больных [2, 3]. Таким образом, ДРМЖ считается системным заболеванием, требующим комплексного паллиативного лечения. Целью лекарственной терапии ДРМЖ является контроль за снижением опухолевых симптомов и интоксикацией, предупреждение всевозможных осложнений, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных [4, 5].

Имеется корреляция между уровнем иммуносупрессии и развитием метастазов при различных злокачественных новообразованиях, причём наибольшая степень корреляции отмечается между степенью супрессии Т-клеточного иммунитета. Снижение степени иммуносупрессии позволяет повысить качество жизни больных [6-9].

В Таджикистане разработан иммуномодулирующий препарат тимоцин (рег. № в Таджикистане 000085Т, в Киргизии – КР № 7137, в Туркмении – №006371), представляющий собой водный раствор координационных соединений иммуноактивного дипептида с ионом цинка, проявивший высокую активность при лечении различных иммунозависимых заболеваний [10].

Целью данной работы явилось изучение изменений иммунологических и клинических показателей крови больных ДРМЖ под влиянием тимоцина.

Адрес для корреспонденции: Мирзоева Дилором Сатторовна. 734026, Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул. И.Сомони, 59А, корп. 10, Республиканский онкологический научный центр РТ.

Исследование проводилось на базе Республиканского онкологического научного центра, в котором участвовало 56 пациенток в возрасте 30-75 лет с диагнозом ДРМЖ. Из 56 пациенток, 50 больных до появления отдалённых метастазов получили в разные периоды времени комплексное или комбинированное лечение; 6 – уже при первичном обращении имели отдалённые метастазы.

Таблица

Клинические показатели крови больных ДРМЖ до и после применения тимотина

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
Лейкоциты (WBC), $10^9/\text{л}$	4.5-10	7.49 ± 2.89	7.18 ± 2.68
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1-4.5	1.725 ± 0.25	1.87 ± 0.65
Лимфоциты, %	34	23.08 ± 5.91	26.28 ± 3.69
Тромбоциты (PLT), $10^9/\text{л}$	155-366	318.43 ± 161.3	334.2 ± 133.1
Эритроциты (RBC), $10^{12}/\text{л}$	4.06-4.69	3.96 ± 0.66	4.04 ± 0.33
Гематокрит (HCT), %	32-50.7	36.38 ± 3.51	37.7 ± 4.48
Средний объем эритроцита (MCV), фемтолитр	81.1-96.0	89.43 ± 11.2	90.4 ± 11.1
Гемоглобин (HGB), г/л	120-140	114.9 ± 25.0	113.3 ± 13.7
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), п/г	27-33.5	26.35 ± 3.43	26.7 ± 3.64
Средняя концентрация клеточного гемоглобина (MCHC), г/дл	32-36	29.5 ± 0.28	29.48 ± 0.58
Т-лимфоциты (CD3), %	55-69	40.75 ± 6.25	50.82 ± 7.54
Т-хелперы (CD4), %	34-44	25.28 ± 4.96	32.36 ± 4.83
Т-супрессоры (CD8), %	17-23	15.25 ± 2.25	18.5 ± 3.76
В-лимфоциты (CD20), %	18-30	23.51 ± 3.46	21.08 ± 2.96
ЦИК, ед	1-6	5.22 ± 2.26	4.73 ± 2.61
Апоптоз (CD95), %	25-35	23.75 ± 4.79	29 ± 8.29
NK-клетки (CD16), %	6-12	3.5 ± 1.73	10.5 ± 4.93
Рецептор к IL-2 (CD25), %	13-25	14.5 ± 3.87	18 ± 4.08
Рецептор к пролиферации (CD71), %	15-25	11 ± 1.15	14 ± 1.63
Фагоцитоз (CD 32), %	40-60	62 ± 5.48	57.5 ± 7.59
IgA, г/л	0.69-5.17	2.11 ± 1.12	2.1 ± 0.82
IgG, г/л	5.52-16.31	12.16 ± 3.17	11.28 ± 2.34
IgM, г/л	0.33-2.93	1.07 ± 0.4	1.09 ± 0.54

По международной классификации TNM пациентки имели стадии: $T_2N_1M_0$ (IIb ст.) – 14; $T_3N_1-2M_0$ (IIIa ст.) – 11; $T_4N_2M_0$ (IIIb ст.) – 16; $T_4N_3M_0$ (IIIc ст.) – 9 и 6 женщин с $T_4N_2M_1$ (IV ст.) уже при первичном обращении имели отдаленные метастазы. Мультицентричный рост опухоли определялся у 7 пациенток. Внутрипротоковый инвазивный рак диагностирован у 11 пациенток; инфильтративно-протоковый – у 24 и у 15 – инфильтративно-дольковый. По степени злокачественности опухоли 18 больных имели низкую степень злокачественности (G_1), 21 – умеренную (G_2), 11 пациенток – высокую (G_3). Гиперэкспрессия рецепторов HER-2 нео определялась у 42 больных, не было обнаружено экспрессии у 10 пациенток.

Исследование сроков появления и локализации первых отдалённых метастазов у больных, ранее получивших радикальное лечение, показало, что отдаленные метастазы обнаруживались в легких и плевре (метастатический плеврит) – 9 (16.07%), печени – 13 (23.21%), костях таза и позвоночнике –

11 (19.64%), в головной мозгу, менингеальный канцероматоз – 1 (1.78%), печени и костях – 9 (16.07%), лёгких и печени – 4 (7.14%), головном мозгу и легких – 2 (3.57%), в легких и костях – 7 (12.5%). Генерализация процесса наступала в более ранние сроки при более высокой стадии заболевания. Так, в первые 2 года при II стадии метастазы выявились у 9% больных, при III – у 21%, а в течение пяти лет соответственно у 66.6 и 90.3% пациенток.

Субъективный эффект лечения определялся по изменению общего состояния больных, интенсивности боли и других симптомов заболевания и оценивался по шкале Карновского.

Химиотерапия проводилась препаратами группы таксанов: доцетаксел (таксотер) – 80 мг/м²; паклитаксел – 175-220 мг/м². Всех пациенток лечили химиолучевыми методами в плане паллиативной помощи. Всем пациенткам в сочетании с паллиативным лечением проводили иммунотерапию препаратом тимоцин (157 мкг/мл) по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней. У всех пациенток проводился общий и иммунологический анализ крови до и после применения тимоцина.

Физическое состояние больных, оцениваемое по шкале Карновского, до лечения составляло 60% (периодически нуждается в посторонней помощи) у 11 пациенток; 50% (периодически требуется медицинская помощь) – 23, 40% (посторонняя и медицинская помощь требуются постоянно) – 16 и 20% (требуется проведение активной поддерживающей терапии) у 6 больных.

Данные клинических и иммунологических анализов крови приведены в таблице. Как видно, у больных ДРМЖ до лечения отмечалось понижение уровня содержания гемоглобина в крови и средней концентрации клеточного гемоглобина, но их уровень не предполагал проведения противоанемического лечения. Применение тимоцина не оказало заметного влияния на клинические показатели крови больных, то есть способствовало их стабилизации.

Более явное влияние тимоцин оказал на показатели иммунологического статуса больных. До лечения у больных отмечалось снижение Т-клеточного иммунитета, выражающееся в понижении содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, нормальных киллерных клеток, а также понижении пролиферации Т-лимфоцитов. После применения тимоцина эти показатели нормализовались, что свидетельствует о стимулирующем влиянии тимоцина на Т-ветвь клеточного иммунитета. Нормализация показателей Т-клеточного иммунитета позволит замедлить развитие метастазов. Тимоцин не оказал заметного влияния на содержание В-лимфоцитов и на показатели гуморального иммунитета.

В результате лечения полная регрессия метастазов достигнута у 19 (34%) пациенток, частичная регрессия – у 12 (21.4%), стабилизация процесса – у 17 (30.4%), прогрессирование – у 8 (14.3%).

Таким образом, данным исследованием установлено, что тимоцин является эффективным стимулятором Т-клеточного иммунитета при лечении диссеминированного рака молочной железы и может применяться в качестве иммуномодулятора после проведения паллиативных курсов химиолучевой терапии, а также после паллиативных хирургических вмешательств.

Поступило 05.09.2012 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.Г., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2011.

2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: Грифон, 1997, 253 с.
3. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006. Accessed June 2009.
4. Артамонова Е.В. – Современная онкология, 2010, т. 12, № 2, с.38-44.
5. Mayer E.L., Burstein H.J. – Hematol. Oncol. Clin. North Am., 2007, v. 21, pp. 257-272.
6. Бугров В.В., Абсалямова О.В., Савкова Р.Ф., Козлова Н.М. – Вопросы онкологии, 2008, т.54, № 2, с.216-219.
7. Моисеенко В.М., Данилова А.Б., Тюкавина Н.В. – Вопросы онкологии, 2006, т.52, № 3, с.258-265.
8. Олейник Е.К., Олейник В.М., Назаров П.Г., Моисеенко В.М. – Вопросы онкологии, 2007, т.53, № 1, с.49-53.
9. Харченко В.П., Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А. – Вопросы онкологии, 2006, т.52, № 6, с.659-662.
10. Бобиев Г.М., Бунятян Н.Д., Саядян Х.С., Саповский М.М. Иммуноактивные пептиды и их координационные соединения в медицине. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2009, 228 с.

Д.С.Мирзоева, Г.М.Бобиев, А.Н.Шахматов

**МУОЛИЧАИ МАСУНИИ НОРАСОИИ МАСУНИИ Т-ҲУЧАЙРАВӢ БО
ТИМОТСИН ЯКҚОЯ БО МУОЛИЧАИ ПАЛИАТИВИИ САРАТОНИ
ПОШХУРДАИ ҒАДУДИ СИНА**

Маркази илми ҷумҳуриявии саратони Ҷумҳурии Тоҷикистон

Натиҷаҳои тадқиқотҳои таъсири тимотсин ба нишондодҳои дармонгоҳӣ ва масунии хуни беморони мубталои саратони пошхурдаи ғадуди сина оварда шудааст. Нишон дода шудааст, ки истифодаи тимотсин ба устуворшавии нишондодҳои дармонгоҳии хун ва ислоҳи норасоии масунии Т-ҳучайравӣ мусоидат мекунад.

Калимаҳои калидӣ: пошхурда – саратон – ғадуди сина – тимотсин – норасоии масунии.

D.S.Mirzoeva, G.M.Bobiev, A.N.Shakhmatov

**THE IMMUNOTHERAPY OF T-CELL IMMUNODEFICITE BY PRAPARATION
THYMOZIN IN COMBINATION WITH PALLIATIVE TREATMENT OF
DISSEMINATED CANCER OF MAMMARY GLAND**

The Republican oncological scientific centre of Republic Tajikistan

There are giving the results of study of influence of thymocin to the clinical and immunological indices of blood of patients with disseminated cancer of mammary gland. It is shown that use of thymocin facilitate to stabilization of clinical indices of blood and levelling of T-cell immunodeficit.

Key words: disseminated – cancer – mammary gland – thymozin – immunodeficit.