

**ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ
СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ**
Камышов С.В.¹, Тилляшайхов М.Н.² Email: Kamishov17134@scientifictext.ru

¹Камышов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, научный руководитель,
отдел химиотерапии;

²Тилляшайхов Мирзаголеб Нигматович - доктор медицинских наук, профессор, директор,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерство здравоохранения Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: проведено изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у 132 больных раком яичников II-III стадий на фоне сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии. Изначально у пациенток наблюдалось угнетение функций иммунной системы, обусловленное воздействием химиотерапии и основного заболевания. Под влиянием иммунотерапии наблюдается нормализация иммунного статуса пациенток, при этом лучшие результаты получены при использовании иммунотерапии в сочетании с низкообъемным плазмаферезом. Было установлено, что тимусный препарат тималин в составе иммунотерапии оказывает более благоприятное влияние на систему клеточного иммунитета больных, а полиоксидоний – на систему гуморального иммунитета.
Ключевые слова: иммуномодуляторы, плазмаферез, рак яичников, экстракорпоральная иммунофармакотерапия.

**STUDYING THE INDICATORS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN
PATIENTS WITH OVARY CANCER AGAINST THE BACKGROUND
IMMUNOPHARMACOTHERAPY**
Kamishov S.V.¹, Tillyashaykhov M.N.²

¹Kamishov Sergey Viktorovich - Doctor of Medical Sciences, Head of Department,
CHEMOTHERAPY DEPARTMENT;

²Tillyashaikhov Mirzagoleb Nigmatovich - Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: a study of indicators of cellular and humoral immunity in 132 patients with ovarian cancer II-III stages against the background of accompanying extracorporeal immunopharmacotherapy was conducted. Initially, patients experienced depression of the functions of the immune system due to exposure to chemotherapy and the underlying disease. Under the influence of immunotherapy, a normalization of the immune status of patients is observed, with better results obtained using immunotherapy in combination with low volume plasmapheresis. It was found that thymal preparation thymalin in the composition of immunotherapy has a greater beneficial effect on the cellular immunity system of patients, and polyoxidonium - on the humoral immunity system.

Keywords: immunomodulators, plasmapheresis, ovarian cancer, extracorporeal immunopharmacotherapy.

УДК: 618.11-006.6:612.017.1-085.37

В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений традиционного лечения. В многочисленных исследованиях показано, что современные методы иммунотерапии при лечении злокачественных опухолей, могут оказывать нормализующее влияние на иммунный статус онкологических больных и давать объективный противоопухолевый эффект [2, 3, 6].

В настоящее время наиболее эффективным в тактике ведения больных раком яичников (РЯ) является комбинированный подход, который включает в себя хирургическое вмешательство и химиотерапию, которая подавляет иммунный статус больных, который и так снижен на фоне основного заболевания. Когда традиционные методы купирования острого или хронического эндотоксикоза, а также лейко- и лимфопении, становятся несостоятельными, клиницистами могут быть востребованы методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии [1, 7].

Считается, что сочетание традиционных методов лечения с методами сопроводительной иммунотерапии в лечении онкогинекологических больных, является актуальным и перспективным научным направлением, позволяющим повышать эффективность проведённого лечения, а также

улучшить качество жизни и сократить сроки социальной и психологической реабилитации. В контексте растущего расширения доступа к иммунологическим методам сопроводительной терапии, требуется всестороннее их изучение, прежде чем их можно будет надлежащим образом интегрировать в стандартную клиническую практику в надежде повлиять на основные клинические исходы у больных РЯ [4,5,8].

Целью работы явилось изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных РЯ II-III стадий на фоне сопроводительной ЭИФТ.

Объектом исследования явились 132 больных РЯ с T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадиями заболевания (II-III клинические стадии), проходивших обследование и комплексное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии МЗ РУз за период с 2004 по 2016 гг. Возраст обследованных больных был от 20 до 73 лет, средний возраст составил 44,8±7,05 лет.

ПА стадия заболевания встречалась у 37 (28,0%) пациенток, ПВ – у 31 (23,5%), ПС – у 24 (18,2%), ПА – у 11 (8,3%), ПВ – у 8 (6,1%) и ПС стадия – у 21 (15,9%) больных. Анализ гистологических препаратов у больных РЯ показал, что – у 112 (84,8%) верифицирована цистаденокарцинома, у 20 (15,2%) - другие гистологические формы (таб. 3.2), среди которых встречались переходноклеточная карцинома – у 8 (6,1%), смешанная эпителиальная карцинома – у 7 (5,3%) и недифференцированная карцинома – у 5 (3,8%) пациенток.

На первом этапе лечения всем больным РЯ проводилась циторедуктивная гистэректомиа с двусторонним удалением придатков и большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса в брюшине. В качестве адьювантной ХТ использовали стандартные схемы с препаратами платины и таксанами.

Больные были распределены на следующие группы: 1 группа – 42 практически здоровых лиц; 2 группа – 42 больных РЯ до лечения (до получения ПХТ); 3 группа - 30 больных РЯ с проведением ЭИФТ с препаратом полиоксидоний; 4 группа – 30 больных РЯ с проведением ЭИФТ+ПФ с препаратом полиоксидоний; 5 группа (контроль) – 42 больных РЯ без проведения иммунотерапии; 6 группа - 30 больных РЯ с проведением ЭИФТ и тимусным препаратом (тималин).

Иммунотерапия у больных РЯ проводилась в до- и послеоперационном периоде. ЭИФТ путем эксфузии 200-250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Герумо», инкубацией с иммуномодуляторами: тималин в суммарной дозе 60 мг (за 3 процедуры), циклоферон в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний в суммарной дозе 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100 мин с последующей реинфузией полученного конъюгата. ЭИФТ с низкообъемным плазмаферезом (ПФ) осуществляли путём эксфузии 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон», затем проводили ее центрифугирование при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надсадочного слоя плазмы крови, полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с указанными выше иммуномодуляторами, в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100 мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных.

Анализ иммунофенотипа Т-лимфоцитов у больных РЯ в зависимости от вида иммунотерапии показал наличие достоверного подавления экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах во всех группах (Рис. 1).

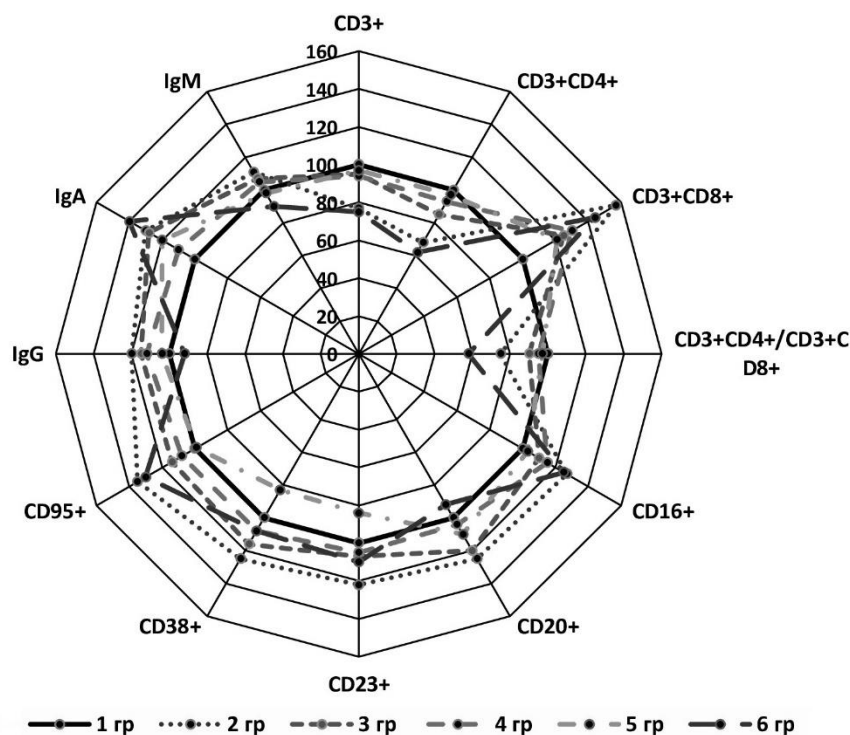


Рис. 1. Группы больных: 1 группа – 42 практически здоровых лиц; 2 группа – 42 больных РЯ до лечения (до получения ПХТ); 3 группа - 30 больных РЯ с проведением ЭИФТ с препаратом полиоксидоний; 4 группа – 30 больных РЯ с проведением ЭИФТ+ПФ с препаратом полиоксидоний; 5 группа (контроль) – 42 больных РЯ без проведения иммунотерапии; 6 группа - 30 больных РЯ с проведением ЭИФТ и тимусным препаратом (тималин)

В группе больных после ПХТ без иммунотерапии отмечено снижение экспрессии CD3+, т.е. проявляется токсическое и депрессивное воздействие ПХТ на клеточный иммунитет. В группах больных РЯ с проведением ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ экспрессия CD3+CD4+ была незначительной, без применения иммунотерапии - $21,4 \pm 1,8\%$, после ЭИФТ - $26,8 \pm 1,5\%$, после ЭИФТ+ПФ - $29,2 \pm 1,3\%$, до начала терапии - $20,5 \pm 1,2\%$, контроль - $36,8 \pm 1,2\%$.

Анализ CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах показал, что до лечения экспрессия CD3+CD8+ была значительно повышена и составила $36,8 \pm 2,3\%$, в после ПХТ без иммунотерапии - $33,5 \pm 0,82\%$, после ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ - значительное снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Наименьшее снижение ИРИ отмечается в группе до и после лечения без иммунотерапии. Так, самое низкое значение ИРИ в группе больных после ПХТ без иммунотерапии - $0,62 \pm 0,03$, а самое высокое, после ЭИФТ+ПФ - $1,42 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Следовательно, выраженная иммунодепрессия свойственна больным РЯ в группах больных с ПХТ без применения иммунотерапии.

Сравнительный анализ результатов клеточного звена иммунитета в зависимости от применения полиоксидония и тималина показал, что наблюдается более выраженная активация клеточного иммунитета, особенно Т-лимфоцитов на фоне применения тимусного препарата – тималина. Изучение киллерных клеток с фенотипами CD16+ показало достоверное повышение экспрессии CD16+ во всех группах больных РЯ. Показано, что наибольшая экспрессия CD16+ наблюдается в группе больных РЯ до лечения и после полихимиотерапии без иммунотерапии, что достоверно было повышено по сравнению с другими группами больных ($p < 0,05$). Так, в группе больных до лечения экспрессия CD16+ составила $25,6 \pm 1,3\%$, после ПХТ без иммунотерапии - $23,2 \pm 1,24\%$, после ЭИФТ - $21,5 \pm 1,1\%$, после ЭИФТ+ПФ - $18,2 \pm 1,3\%$, в контроле - $16,8 \pm 1,2\%$. А в группе больных РЯ, где использован тималин наблюдалось также достоверное снижение киллерных клеток по сравнению с данными до ПХТ и без применения иммунотерапии.

Выявлено наибольшее сывороточное содержание IgG в группе больных РЯ до начала лечения, а наименьшее содержание отмечено в группе больных после лечения без применения иммунотерапии. Наилучшая ситуация характерна для больных РЯ после ЭИФТ+ПФ, где наблюдается приближение содержания IgG к значению нормы. Сывороточное содержание IgM практически во всех группах больных РЯ было в пределах нормативных значений. Сывороточное содержание IgG составило в группе больных РЯ до лечения $1398,2 \pm 56,8$ мг%, после ЭИФТ - $1240,9 \pm 58,8$ мг%, ЭИФТ+ПФ - $1190,8 \pm 42,7$ мг%, без иммунотерапии - $1102,5 \pm 32,4$ мг%, при норме - $1148,5 \pm 35,6$ мг%. IgA был достоверно повышен в сыворотке крови во всех группах больных РЯ, особенно после ЭИФТ+ПФ, что объясняется

иммунокорректирующим влиянием ПФ и полиоксидония как дезинтоксикационного и иммуностимулирующего препарата.

Таким образом, изначально у пациенток наблюдалось угнетение функций иммунной системы, обусловленное воздействием химиотерапии и основного заболевания. Под влиянием иммунотерапии наблюдается нормализация иммунного статуса пациенток, при этом более лучшие результаты получены при использовании иммунотерапии в сочетании с низкообъемным плазмаферезом. Было установлено, что тимусный препарат тималин в составе иммунотерапии оказывает большее благоприятное влияние на систему клеточного иммунитета больных, а полиоксидоний – на систему гуморального иммунитета.

Список литературы / References

1. *Антонеева И.И.* Иммунопатология и иммунотерапия рака яичников. Монография. Ульяновск, 2007. 143 с.
2. *Жаринов Г.М., Молчанов О.Е., Агафонова М.В., Румянцев С.Ю.* Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных // Цитокины и воспаление, 2002. Т. 1. № 2. С. 75.
3. *Камышов С.В.* Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки // Вестник науки и образования, 2018. № 6 (42). Т. 2. С. 57-62.
4. *Камышов С.В.* Иммунобиологические особенности при иммунокоррекции у больных раком шейки матки, получающих химиолучевую терапию // XLVI International correspondence scientific and practical conference. International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Boston (USA). April 24-25, 2018. P. 114-119.
5. *Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В.* Особенности клеточного статуса иммунитета у больных раком шейки матки // European science, 2018. № 5 (37). С. 75-80.
6. *Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В.* Особенности гуморального статуса иммунитета у больных раком шейки матки // XLIV International correspondence scientific and practical conference. International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Boston. USA. June 24-25, 2018. С. 84-87.
7. *Vambauer R., Latzo R., Schiel R.* Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. Pabst Science Publishers, Lengerich / Berlin, 2013. P. 395-402.
8. *Rosenberg S., Restifo N., Yang J., Morgan R., Dudley M.* Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // Nature Reviews Cancer, 2008. № 8. P. 299-308.