

УДК 618.11-006.6:[612.017.1-06:616-008]-07-085:28-039.34.(045)

**И.В. НЕЙФЕЛЬД<sup>1</sup>, И.Е. РОГОЖИНА<sup>1</sup>, У.В. СТОЛЯРОВА<sup>1</sup>, А.В. ДАНИЛИНА<sup>2</sup>, И.Н. СКУПОВА<sup>1</sup>, О.В. ТИХАНИНА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

<sup>2</sup>ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

## Обоснование коррекции иммунологических нарушений у онкогинекологических пациенток в процессе цикловой химиотерапии

**Нейфельд Ирина Вольдемаровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, тел. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

**Рогожина Ирина Евгеньевна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, тел. (8452) 51-67-98, e-mail: itg.r@yandex.ru<sup>1</sup>

**Столярова Ульяна Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, тел. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

**Данилина Анна Валентиновна** — старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и биотехнологии, тел. (495) 672-11-29, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>2</sup>

**Скупова Ирина Николаевна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, тел. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

**Тиханина Ольга Владимировна** — студентка 6-го курса, тел. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

*Изучены механизмы иммунологических нарушений у 37 женщин с раком яичников в процессе цикловой химиотерапии (ХТ). Показано, что включение в ХТ имунофана (основная группа) позволило улучшить показатели иммунологической реактивности, способствовало повышению переносимости всего объема специфической терапии. Завершенность цикловой ХТ в основной группе составила 94,7%, в группе сравнения — 72,2%.*

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, иммуномодулирующая терапия.

**I.V. NEYFELD<sup>1</sup>, I.E. ROGOZHINA<sup>1</sup>, U.V. STOLYAROVA<sup>1</sup>, A.V. DANILINA<sup>2</sup>, I.N. SKUPOVA<sup>1</sup>, O.V. TIKHANINA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>V.I. Razumovsky, Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation 410012

<sup>2</sup>Central Scientific-Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a Novogireevskaya St., Moscow, Russian Federation 111123

## Rationale correction of immunological disorders in patients with gynecologic and oncologic problems during cyclic chemotherapy

**Neyfeld I.V.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Advanced Training Faculty and Professional Retraining of Specialists, tel. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

**Rogozhina I.E.** — D. Med. Sc., Assistant Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Advanced Training Faculty and Professional Retraining of Specialists, tel. (8452) 51-67-98, e-mail: itg.r@yandex.ru<sup>1</sup>

**Stolyarova U.V.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Advanced Training Faculty and Professional Retraining of Specialists, tel. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

**Danilina A.V.** — Senior Research Associate of the Laboratory of Immunology and Biotechnology, tel. (495) 672-11-29, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>2</sup>

**Skupova I.N.** — Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of Advanced Training Faculty and Professional Retraining of Specialists, tel. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

**Tikhanina O.V.** — Student of the 6th year, tel. (8452) 51-67-98, e-mail: kafed-ra@yandex.ru<sup>1</sup>

Were studied the mechanisms of immunological disorders in 37 women with ovarian cancer in the process of cycle chemotherapy (CT). It is shown that the inclusion of CT imunofan (treatment group) has improved the immunological reactivity, contributed to increasing the total volume of specific therapy. Completeness of cycle chemotherapy in the study group was 94.7%, in the comparison group — 72.2%.

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, immunomodulating therapy.

Актуальность сложной и многоплановой проблемы рака яичников (РЯ) обусловлена, с одной стороны, высокими показателями заболеваемости, с другой, из всех злокачественных опухолей женских половых органов именно РЯ становится наиболее частой причиной летальных исходов [1-3]. Хирургическое вмешательство, с которого обычно начинается комбинированное лечение, как правило, имеет циторедуктивный характер, и химиотерапия (ХТ) является основным методом, посредством которого удается достичь не только продолжительной клинической ремиссии, но и повысить процент выживаемости [4]. Возникающие при этом сопутствующие осложнения значительно ухудшают результаты лечения и качество жизни пациенток, а также являются причиной перерыва или прекращения лечения [1, 3, 4].

**Цель исследования** — повышение эффективности лечения пациенток с РЯ путем коррекции иммунологических нарушений в процессе цикловой ХТ.

#### Материал и методы исследования

В проспективное исследование были включены 37 женщин с эпителиальным РЯ III-IV стадии (FIGO, 1997), перенесших циторедуктивную операцию в качестве первого этапа комбинированного лечения. Всем пациенткам проводилась ХТ по схеме СР (цисплатин — в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан — 600 мг/м<sup>2</sup> на один курс лечения) в качестве химиотерапии 1-й линии. Послеоперационная ХТ состояла из 6 курсов с интервалом 3 недели, препараты вводили внутривенно в течение нескольких часов с пре- и постгидратацией. Пациенткам основной группы (n=19) в отличие от группы сравнения (n=18) ХТ проводилась в сочетании с имунофаном, который назначался однократно внутримышечно по 1 мл 0,005%-ного раствора через день, курс лечения 7 инъекций. Лечение имунофаном начиналось за 3-5 дней до цикловой ХТ (перед 1-м, 3-м, 5-м курсами) и продолжалось во время нее. Группы пациенток были сопоставимы между собой (табл. 1). В контрольную группу вошли 15 практически здоровых

женщин. Средний возраст пациенток, взятых в исследование, составил 59,7±1,6 года. Количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент»; фагоцитарную активность оценивали в тесте с живой культурой *Staphylococcus aureus*; иммуноглобулины — методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини [5]. Статистическую обработку данных выполняли при помощи Statistica 6.0.

#### Результаты и их обсуждение

У пациенток с III и IV стадиями РЯ абсолютное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов до цикловой ХТ было достоверно ниже по сравнению с аналогичными параметрами группы контроля (табл. 2), при этом статистически достоверной разницы в значениях вышеупомянутых показателей в основной группе и в группе сравнения нами не выявлено (р о-к<0,05; р с-к<0,05; р о-с>0,05). У пациенток основной группы и группы сравнения содержание Т-супрессоров было достоверно выше, а значение иммунорегуляторного индекса ниже аналогичных показателей женщин группы контроля (р о-к<0,05; р с-к<0,05; р о-с>0,05). Фагоцитарная активность нейтрофилов в спонтанном тесте достоверно возрастала у пациенток основной группы и группы сравнения в отличие от значения данного параметра у здоровых женщин (р о-к<0,05; р с-к<0,05; р о-с>0,05); при стимуляции латексом активность нейтрофилов была достоверно ниже по сравнению с контролем (р о-к<0,05; р с-к<0,05; р о-с>0,05). При определении содержания В-лимфоцитов и уровня натуральных киллеров у пациенток с РЯ отмечено их снижение по сравнению с контролем (р о-к<0,05; р с-к<0,05; р о-с>0,05).

У пациенток основной группы в процессе цикловой ХТ наблюдалась положительная динамика иммунологических показателей (табл. 2). Так, анализ полученных результатов показал достоверное увеличение количества CD4 Т-хелперов, в то время как

**Таблица 1.**  
**Сравнительная характеристика рассматриваемых групп**

	Основная группа (n=19)	Группа сравнения (n=18)	Группа контроля (n=15)
<b>Стадия заболевания</b>			
III	68,4%	66,7%	-
IV	31,6%	33,3%	-
<b>Гистологический тип опухоли</b>			
Эндометриоидная аденокарцинома	21,1%	22,2%	-
Серозная цистаденокарцинома	57,9%	55,6%	-
Недифференцированная аденокарцинома	15,8%	16,7%	-
Муцинозная аденокарцинома	5,3%	5,6%	-



Таблица 2.

Состояние клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета у пациенток рассматриваемых групп в динамике проводимой цикловой химиотерапии

Показатели	Основная группа (n=19)				Группа сравнения (n=18)				Группа контроля (n=15)
	до лечения	во время 1-го курса ХТ	во время 3-го курса ХТ	во время 5-го курса ХТ	до лечения	во время 1-го курса ХТ	во время 3-го курса ХТ	во время 5-го курса ХТ	
Клеточное звено иммунитета									
Лимфоциты 10 <sup>9</sup> /л	1,23±0,11	1,25±0,15	1,38±0,18	1,51±0,21	1,24±0,08 *	1,23±0,09	1,22±0,21	1,21±0,09 **	1,74±0,11
T-x (CD4), 10 <sup>9</sup> /л	0,41±0,02	0,42±0,08	0,49±0,03	0,55±0,03	0,41±0,09 *	0,40±0,03	0,39±0,04	0,39±0,06 **	0,61±0,02
T-c, (CD8), 10 <sup>9</sup> /л	0,36±0,04	0,36±0,03	0,35±0,02	0,31±0,03	0,35±0,07 *	0,37±0,07	0,37±0,03	0,38±0,03 **	0,31±0,01
Tк (CD16), 10 <sup>9</sup> /л	0,17±0,02	0,18±0,04	0,19±0,09	0,21±0,02	0,18±0,09 *	0,17±0,03	0,16±0,09	0,16±0,04 **	0,20±0,03
ИРИ	1,14±0,07	1,17±0,05	1,4±0,03	1,77±0,06	1,14±0,03 *	1,11±0,07	1,05±0,05	1,03±0,02 **	2,03±0,05
Гуморальное звено иммунитета									
В-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,32±0,08	0,32±0,06	0,36±0,09	0,39±0,04	0,33±0,06 *	0,33±0,05	0,32±0,03	0,31±0,04 **	0,39±0,03
Ig A, г/л	1,58±0,21	1,63±0,19	1,66±0,09	1,8±1,04	1,59±0,12 *	1,61±0,09	1,59±0,2	1,57±0,11 **	1,93±0,31
ЦИК, ед. опт. плотн.	0,028±0,03	0,026±0,06	0,024±0,08	0,019±0,03	0,028±0,04 *	0,028±0,09	0,031±0,03	0,033±0,05 **	0,02±0,01
K, гем. ед.	40,6±2,9	40,9±1,8	41,7±1,2	43,2±1,1	40,9±3,1 *	41,1±2,7	40,3±1,8	39,8±0,9 **	45,2±2,2
Фагоцитарное звено иммунитета									
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,19±0,6	4,28±0,2	4,39±0,1	4,85±0,4	4,17±0,7 *	4,15±0,3	4,11±0,6	4,09±0,2 **	5,39±0,3
ФА	39,2±0,09	39,8±0,05	40,3±0,02	41,1±0,07	38,9±0,11 *	39,0±0,09	38,1±0,06	37,7±0,04 **	41,6±2,09
ФЧ	3,2±0,4	3,3±0,6	3,5±0,2	3,7±0,6	3,3±0,6 *	3,3±0,2	3,1±0,3	2,8±0,4 **	3,8±0,7
НСТ с.,%	21,1±0,6	21,2±0,5	22,4±0,4	24,3±0,3	20,9±0,8 *	21,1±0,7	22,3±0,6	22,6±0,3 **	14,4±1,2
НСТ и.,%	36,4±2,1	38,6±1,9	43,2±1,7	44,9±1,9	36,9±2,4 *	36,8±2,1	36,1±1,9	35,7±1,7 **	45,2±1,2

Примечание: T-кл-ки — T-клетки; Tx — T-хелперы; Tc — T-супрессоры; Tк — T-киллеры; ИРИ — иммунорегуляторный индекс; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; K — комплемент; ФА — фагоцитарная активность; ФЧ — фагоцитарное число, НСТс — НСТ спонтанный; НСТи. — НСТ индуцированный; \* — отсутствие достоверных отличий в аналогичных параметрах у пациенток основной группы и группы сравнения ( $p > 0,05$ ); \*\* — наличие достоверных отличий в аналогичных параметрах у пациенток основной группы и группы сравнения ( $p < 0,05$ )

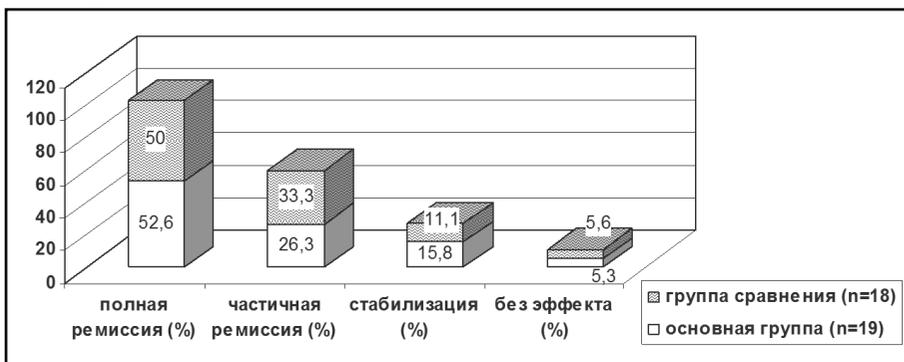
у пациенток группы сравнения к 5-му курсу ХТ отмечено их снижение ( $p < 0,05$ ). Повышенный уровень CD8 T-супрессоров у пациенток основной группы в отличие от женщин группы сравнения постепенно снижался и к 5-му курсу ХТ средняя величина этого показателя практически не отличалась от нормы ( $p > 0,05$ ). Под влиянием проводимой иммунокорригирующей терапии у женщин основной группы достоверно возросло содержание В-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), повысился уровень Ig A ( $p < 0,05$ ), в то же время у пациенток основной группы отмечено снижение уровня ЦИК ( $p < 0,05$ ). По окончании курсов ХТ в группе сравнения не происходило нормализации показателей гуморального звена иммунитета (табл. 2).

Согласно полученным результатам, комплементарная активность была снижена у пациенток с РЯ

до начала лечения ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ). У пациенток основной группы на фоне назначения иммунофана она достоверно возросла, но при этом не достигала нормальных величин ( $p < 0,05$ ). В то время как у женщин группы сравнения данный показатель имел небольшую тенденцию к снижению, хотя данное снижение относительно первоначального значения было не достоверным ( $p > 0,05$ ). В ходе анализа нами отмечено повышение поглотительной активности фагоцитов у пациенток основной группы ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об ускорении элиминации ЦИК фагоцитирующими клетками. При завершении цикловой ХТ у пациенток основной группы активность нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте возросла, а при активации латексом средняя величина этого показателя не отличалась от нормы ( $p > 0,05$ ); в то

**Рисунок 1.**

**Показатели объективного эффекта при лечении пациенток рассматриваемых групп (схема СР в качестве химиотерапии 1-й линии)**



время как в группе сравнения нормализации показателей фагоцитарного звена иммунитета не происходило (табл. 2).

В основной группе одна пациентка по причине лейкоцитопении выбыла из исследования, при этом завершенность всех курсов цикловой ХТ в основной группе составила 94,7%. В то время как в группе сравнения 5 (27,8%) пациенток не завершили курсы лечения: 2 женщины (11,1%) прекратили лечение из-за выраженных диспепсических явлений, 2 пациентки (11,1%) — из-за развившегося грибкового фарингита, 1 (5,6%) пациентка — из-за неподдающейся коррекции лейкоцитопении. Таким образом, в группе сравнения полностью завершили курсы лечения 72,2% больных.

В целом при проведении курса ХТ возникновение диспепсических проявлений, требующих медикаментозной коррекции, у пациенток с раком яичников в основной группе было в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Так, тошнота диагностирована у 4 (21,1%) больных, рвота — у 1 (5,3%) пациентки в основной группе, в то время как в группе сравнения эти показатели составили 6 (33,3%) и 4 (22,2%) соответственно. Инфекционный синдром в основной группе проявлялся в виде стоматита у 2 (10,5%) больных; у пациенток группы сравнения отмечены 4 (22,2%) случая стоматита, один случай (5,6%) — рожистого воспаления и два (11,1%) — грибкового фарингита. Развившиеся осложнения потребовали назначения системной антибактериальной и противовоспалительной терапии. После 3-го курса ХТ уровень лейкоцитов в основной группе был снижен у 3 (15,8%) пациенток, которым была проведена с успехом медикаментозная коррекция. Однако одна пациентка из основной группы не смогла полностью завершить лечение в виду выра-

женной лейкоцитопении к 4-му курсу цикловой ХТ. В группе сравнения по окончании 3-го курса ХТ снижение лейкоцитов наблюдалось у 10 (55,6%) пациенток, которым было назначено медикаментозное лечение для стимуляции лейкопоэза, одна пациентка, как было отмечено выше, вынуждена была прекратить курс ХТ.

Несмотря на выявленные нами различия в динамике некоторых показателей состояния клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета у пациенток основной группы и группы сравнения во время цикловой химиотерапии, статистически достоверных различий в средней продолжительности ремиссии ( $p < 0,05$ ) и выживаемости ( $p < 0,05$ ) пациенток нами не выявлено. Анализ показателей объективного эффекта проводимой терапии у пациенток рассматриваемых групп также не выявил существенных различий (рис. 1).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что изначально наблюдаемые изменения в иммунологическом статусе у больных раком яичников довольно быстро в процессе цикловой ХТ прогрессируют, требуют своевременного применения средств, улучшающих показатели иммунологической реактивности и способствующих улучшению переносимости всего объема специфической терапии и завершению ее в оптимальные сроки.

Согласно полученным в работе результатам иммунофан позволяет сохранить показатели иммунного гомеостаза на достаточно высоком уровне на протяжении всего курса цикловой ХТ, не оказывая при этом стимулирующего влияния на опухолевый рост. Кроме этого, анализ полученных в исследовании данных, показал, что иммуномодулирующее лечение иммунофаном хорошо переносится больными, не оказывает побочных эффектов, не вызывает развитие аллергических реакций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 127-130.
2. Radke J., Schmidt D., Bohme M. et al. Leukocytes and lymphocyte subsets in peripheral blood and malignant ascites of patients with ovarian cancer // Geburt.und Frauenh. — 1994. — Vol. 54, № 12. — P. 675-678.

3. Кадагидзе З.Г. Современные возможности клинической иммунологии в онкологии // Вестник РАМН. — 2002. — № 1. — С. 4-8.
4. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. — М., 2001. — С. 66-67.
5. Mancini G., Carbonara A., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2, № 3. — P. 235-254.