

УДК 618.11-006.6-085.277.3:615.382:612.017.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

**Мкртчян Э.Т., Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Ушакова Н.Д., Новикова И.А.,
Загора Г.И., Арджа А.Ю., Селютина О.Н., Бахтин А.В.**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru*

Проведен анализ непосредственных результатов лечения больных раком яичников III-IV стадии с наличием эндогенной интоксикации, в комплекс подготовки к химиотерапии которым одним был включен плазмаферез (основная группа, $n = 32$), а другим – фармакологическая дезинтоксикационная терапия (контрольная группа, $n = 30$). В результате общий положительный эффект лечения (полная и частичная регрессия) в основной группе составил 75%, а в контроле – 46,7%. До и после проведения лечения проводили оценку иммунного статуса методом проточной цитофлуориметрии, а также определяли уровни некоторых цитокинов в сыворотках больных. Выявлены позитивные изменения у больных основной группы по абсолютным уровням CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, В-лимфоцитов; в контрольной группе отмечено повышение CD3+CD8+ и снижение В-лимфоцитов. Уровни провоспалительных цитокинов в ходе лечения снижаются через транзитное повышение.

Ключевые слова: рак яичников, эндогенная интоксикация, плазмаферез, полихимиотерапия, иммунный статус

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC DYNAMICS IN OVARIAN CANCER PATIENTS AFTER APPLICATION OF PLASMAPHERESIS IN COMPLEX TREATMENT

**Mkrтчyan E.T., Nerodo G.A., Zlatnik E.Y., Ushakova N.D., Novikova I.A.,
Zakora G.I., Ardzha A.Y., Seliutina O.N., Bakhtin A.V.**

FSBI «Rostov Research Oncological Institute», Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

The results of treatment of patients with stage III-IV ovarian cancer with endogenous intoxication were analyzed: the main group – plasmapheresis included in preparation for chemotherapy, the control group – pharmacological detoxification therapy. As a result, positive effect of treatment (full and partial regression) was 75% in the main group ($n = 32$) and 46,7% in the control group ($n = 30$). Immune status of patients was assessed before and after the treatment by the method of flow cytometry, as well as level of some cytokines in patients' serum was measured. Positive changes in absolute levels of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, B-lymphocytes were detected in the main group; increase of CD3+CD8+ and decrease of B-lymphocytes were detected in the control group. Levels of proinflammatory cytokines decreased during the treatment through the transient increase.

Keywords: ovarian cancer, endogenous intoxication, plasmapheresis, polychemotherapy, immune status

Несмотря на усовершенствование методов диагностики, лечение рака яичников остается одной из актуальных проблем онкологии, что обусловлено неудовлетворительными результатами терапии этого заболевания [3]. Рак яичников (РЯ) занимает стабильно 3-е место в структуре онкогенитальной патологии. Смертность от РЯ превышает смертность от рака шейки матки и тела матки вместе взятых, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении. Бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, приводящее к позднему обращению к врачу, а, следовательно, к выявляемости уже с распространенными стадиями заболевания (до 70%) приводит к высокой смертности пациенток со злокачественными опухолями яичников [1, 7].

Течение опухолевого процесса, в частности, при раке яичников сопровождается формированием эндотоксикоза и вторичной иммунной недостаточности. Эндотокси-

ческий синдром представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, обусловленный патологической активностью различных метаболитов, когда многие биологически активные вещества в условиях угнетения физиологических процессов детоксикации могут приобретать токсические свойства. Проведение комплексного противоопухолевого лекарственного лечения способствует дальнейшему нарастанию эндотоксикоза, угнетению активности иммунокомпетентных клеток, что во многом осложняет течение основного патологического процесса, а, в ряде случаев, при развитии системных и органических нарушений, ограничивает возможность проведения полного курса химиотерапевтического лечения заболевания. Несмотря на высокую чувствительность опухоли при РЯ к воздействию современных цитостатических препаратов, зачастую возможности противоопухолевого лечения ограничены, что

связано с их высокой токсичностью и выраженностью метаболических нарушений на уровне целостного организма [5, 6].

Включение в комплекс сопроводительного лечения плазмафереза, является одним из путей уменьшения эндогенной интоксикации при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Применение плазмафереза, по данным современной литературы, может служить модификатором химиотерапевтического лечения, поскольку его переносимость напрямую зависит от функционального состояния органов и систем физиологической детоксикации организма [8, 9], а также, не в последнюю очередь, иммунной системы. Иммунокорригирующие эффекты методов эфферентной терапии известны, благодаря чему эти методы могут найти более широкое применение в комплексном лечении онкологических заболеваний [4].

Цель исследования – оценить эффективность лечебного плазмафереза в комплексном лечении больных распространенным раком яичников III-IV стадии и показатели иммунного статуса на этапах лечения.

Материалы и методы исследования

Материалом нашего исследования составили 62 больные первичным РЯ III-IV стадии, асцитной формы, с признаками эндогенной интоксикации в возрасте от 44–74 лет, которые были разделены на 2 группы – основную и контрольную. В основную группу вошли 32 больные, в комплекс подготовки к противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ) которым был включен лечебный плазмаферез. Процедуру проводили аппаратом для аферезного лечения MCS + фирмы «Hemonetics» с использованием программы PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). Объем плазмозэкстракции составлял от 600 до 1200 мл. Замещение проводили коллоидными, кристаллоидными растворами и 20% альбумином в режиме 50% предалиузии. Контрольную группу составили 30 женщин, сопроводительное лечение которым до проведения ПХТ выполняли по общепринятым стандартным схемам дезинтоксикационной лекарственной терапии. Группы больных по возрасту, стадии онкологического заболевания, сопутствующей соматической патологии, тяжести эндотоксического синдрома были сопоставимы. При оптимизации показателей крови больным обеих групп проводили курс неoadьювантной ПХТ по схеме CAP (циклофосфан, доксорубин, цисплатин), впоследствии больные подвергались хирургическому лечению.

До и после ПХТ больным основной и контрольной группы проводили анализ показателей интегральных индексов интоксикации, рассчитываемых по гемограмме (лейкоцитарный индекс интоксикации – ЛИИ, реактивный ответ нейтрофилов – РОН, индекс резистентности организма – ИРО) и оценку иммунного статуса методом иммунофенотипирования лимфоцитов крови с помощью проточного цитофлюориметра BD Canto II и панели моноклональных антител фирмы BD. Сывороточные уровни некоторых цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α)

определяли в динамике проведения ПХТ методом ИФА с тест-системами фирмы «Вектор-Бест».

Результаты исследования и их обсуждение

У больных основной группы через сутки после проведения плазмафереза наблюдали оптимизацию значений интегральных показателей интоксикации. Выявили снижение почти в 1,5 раза относительно исходного уровня ЛИИ, в 1,7 раза РОН, увеличение в 1,5 раза ИРО ($P < 0,05$). После проведения ПХТ у больных основной группы описываемые показатели существенных изменений относительно предыдущих данных не претерпевали и характеризовали стабильность общей реактивности организма на фоне имеющейся опухолевой интоксикации при компенсации последней физиологическими системами детоксикации. В отличие от результатов, полученных в основной группе, у больных контрольной группы состояние гомеостаза после проведения ПХТ сохраняло нестабильность.

Общий положительный эффект лечения, который включал в себя полную и частичную регрессию опухоли, в основной группе составил 75%, тогда как в контрольной этот показатель равен 46,7% ($p = 0,049$).

Более высокий процент больных, которым был проведен полный объем операции наблюдался в основной группе – 84,4% против 60% ($p = 0,028$) в контроле. Неполный объем операции в основной группе проводился лишь у 15,6%, в группе контроля – 36,7%.

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных основной и контрольной групп в динамике лечения представлена в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, по относительным значениям иммунологических показателей, не наблюдается различий между данными больных основной и контрольной групп ни до, ни после лечения. У больных основной группы проведение лечения не приводит к статистически значимым изменениям исследованных параметров, кроме повышения уровня лимфоцитов. У больных контрольной группы наблюдалось статистически достоверное возрастание уровня лимфоцитов и CD3+ клеток за счет CD3+CD8+, а также снижение процента В-лимфоцитов. По остальным исследованным показателям изменений не отмечено. Сопоставление динамики иммунологических показателей, вычисленных в абсолютных значениях, у больных РЯ основной и контрольной групп, представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у больных контрольной группы отмечено статистически достоверное снижение уровня лейкоцитов

и В-лимфоцитов по сравнению с исходным. В этой же группе выявлено повышение уровня активированных Т-лимфоцитов, DN и CD3+CD8+. У больных основной группы наблюдалось повышение абсолютного со-

держания CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, DN, а количество остальных субпопуляций клеток не имело статистически значимых отличий от исходных, в ряде случаев из-за широкой вариабельности данных.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных основной и контрольной групп больных РЯ в динамике лечения (%)

Показатели, %	Сроки исследования			
	До лечения		После лечения	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Лимфоциты	16,1 ± 1,82	15,2 ± 1,98	25,0 ± 2,43*	25,5 ± 2,98*
CD3+	71,25 ± 2,48	61,45 ± 4,73	78,7 ± 3,0	74,9 ± 3,59*
CD3+CD4+	41,1 ± 2,76	36,8 ± 2,8	45,4 ± 3,8	42,7 ± 2,8
CD3+CD8+	24,1 ± 2,88	21,4 ± 2,7	27,15 ± 2,97	28,5 ± 2,23*
CD(16 + 56)+	17,1 ± 2,19	16,4 ± 4,0	12,6 ± 2,63	14,4 ± 3,58
CD19+	10,38 ± 2,11	10,77 ± 1,69	7,8 ± 1,35	6,13 ± 0,4*
CD3+/CD(16 + 56)+	9,27 ± 2,1	4,57 ± 1,11	7,96 ± 1,52	6,0 ± 0,8
CD3 + CD4-CD8-	3,4 ± 0,61	3,0 ± 0,4	4,27 ± 0,95	3,62 ± 1,06
CD3 + HLA-DR+	22,2 ± 4,76	20,5 ± 2,93	29,2 ± 5,74	23,9 ± 0,4

Примечание. * – статистически достоверные отличия от показателей до лечения (P < 0,05).

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных основной и контрольной групп больных РЯ в динамике лечения ($\cdot 10^9/\text{л}$)

Показатели ($\cdot 10^9/\text{л}$)	Сроки исследования			
	До лечения		После лечения	
	Основная	Контр.	Основная	Контр.
Лейкоциты	9,05 ± 0,83	9,9 ± 0,7	7,35 ± 0,69	7,08 ± 0,74*
Лимфоциты	1,4 ± 0,17	1,42 ± 0,14	1,76 ± 0,18	1,71 ± 0,09
CD3+	0,975 ± 0,09	0,896 ± 0,14	1,35 ± 0,09*	1,2 ± 0,1
CD3+CD4+	0,565 ± 0,05	0,54 ± 0,08	0,79 ± 0,08*	0,72 ± 0,06
CD3+CD8+	0,34 ± 0,05	0,31 ± 0,05	0,47 ± 0,05*	0,48 ± 0,02*
CD(16 + 56)+	0,26 ± 0,07	0,32 ± 0,05	0,25 ± 0,08	0,29 ± 0,05
CD19+	0,136 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,20 ± 0,07	0,104 ± 0,01* **
CD3+/CD(16 + 56)+	0,13 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,1 ± 0,01
CD3 + CD4-CD8-	0,04 ± 0,006	0,037 ± 0,006	0,07 ± 0,01*	0,06 ± 0,01*
CD3 + HLA-DR+	0,28 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,51 ± 0,14	0,37 ± 0,05*

Примечание. * – статистически достоверные отличия от показателей до лечения (P < 0,05); ** – различия между группами.

Сравнение показателей основной и контрольной групп после лечения продемонстрировало более высокое абсолютное содержание В-лимфоцитов у больных основной группы.

Уровни исследованных цитокинов до начала лечения колеблются в широких пределах, в большинстве случаев оставаясь в границах нормы, при этом у части больных некоторые цитокины в крови не выявлены. С наибольшей частотой обнаружива-

ются IL-6, IL-8, IL-1RA, с меньшей – IL-10, IL-1 β , TNF- α .

Проведение плазмафереза с последующей ПХТ вызывает определенные изменения цитокинового состава крови больных. После плазмафереза отмечается незначительное транзиторное возрастание уровня TNF- α , IL-8, IL-1 β и статистически значимое – IL-6 (с $10,7 \pm 3,8$ до $31 \pm 6,3$ пг/мл, p < 0,05). Непосредственно после плазмафереза происходит повышение частоты вы-

являемости положительных результатов по IL-1 β , IL-6, IL-10. Проведение плазмафереза с последующей ПХТ вызывает статистически достоверное снижение уровня IL-8, но не IL-6, статистически значимое снижение содержания которого происходит только через 1,5 мес., достигая $5,5 \pm 1,46$ пг/мл. Через 1 мес. после ПХТ с предшествующим плазмаферезом уровни IL-10 и TNF- α снижаются до нуля, а IL-8, ранее выявленный у всех больных в группе, встречается только у 1/3 больных. В дальнейшем показатели как концентрации, так и частоты встречаемости большинства цитокинов находятся на низких значениях, вплоть до нулевых (TNF- α , IL-1 β , IL-10); уровень IL-1RA статистически достоверно снижается по сравнению с исходным фоном и предыдущими сроками исследования.

Таким образом, подводя итоги сравнительной оценки результатов лечения больных, очевидно, что применение плазмафереза с последующей неoadъювантной полихимиотерапией у больных раком яичников III–IV стадии с клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации является оправданным и эффективным методом, так как приводит к нормализации показателей интегральных индексов интоксикации, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания, улучшает качество жизни больных, позволяет переводить больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего количества операций «полного» объема, не вызывает при этом тяжелых общетоксических реакций по сравнению с больными, в комплекс подготовки к неoadъювантной полихимиотерапии которым применяли стандартную фармакологическую терапию. Тем самым сохранялась дозовая интенсивность химиопрепаратов, не удлинялся интервал между курсами, не увеличивалось время пребывания больной в стационаре, улучшалась переносимость курсов полихимиотерапии, что позволило всем больным

обеспечить возможность проведения своевременного комплексного лечения.

Проведение плазмафереза в комплексе предварительного лечения при поведении полихимиотерапии у больных распространенными формами РЯ с наличием опухолевой интоксикации вызывает позитивную динамику показателей иммунного статуса, а также снижение уровня сывороточных провоспалительных цитокинов, часть из которых обладает ростостимулирующим действием, например IL-6 [2]. Уменьшение токсического компонента при его применении позволяет проведение полнодозной химиотерапии при обеспечении сохранности основных иммунологических факторов.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – Киев: Наукова Думка, 2005. – 792 с.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников. Закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб.: Фолиант, 2004. – 333 с.
4. Златник Е.Ю., Горошинская И.А., Ушакова Н.Д., Гологина Л.Ю., Меньшенина А.П., Никипелова Е.А. Иммунологические и биохимические гуморальные факторы асцитической жидкости больных раком яичников и ее компонентов, полученных методом фильтрационной детоксикации // Журн. РУДН, серия «Медицина». – 2008. – № 7. – С. 614–618.
5. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / под ред. Н.Н. Калинина. – М.: ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2009. – 168 с.
6. Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Возможность снижения опухолевой интоксикации у больных раком яичников III–IV стадий // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: www.science-education.ru/110-9710 (дата обращения: 22.06.2014).
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – С. 17–26.
8. Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 21–26.
9. R. Bambauer, R. Latza, R. Schiel. Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods: Fundamental Technologies, Pathophysiology, and Clinical Results; Fourth Edition. – 2013. – P. 191–215.