

ОНКОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛИМФЫ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ДО И ПОСЛЕ РЕТРОГРАДНОЙ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

С.Р. Расулов, Д.З. Зикирходжаев

Кафедра онкологии ТГМУ;

Государственное учреждение «Онкологический научный центр» МЗ РТ

Введение. Иммунная система человека представлена совокупностью лимфоидных органов и тканей, которые контролируют антигенное постоянство внутренней среды организма.

Известно, что одной из основных функций иммунной системы является противоопухолевый надзор. В выполнении этой функции участвуют как механизмы неспецифической защиты, так и специфический иммунный ответ на конкретные опухолевые агенты. Развитие опухоли из инициированной, а затем трансформированной клетки происходит на фоне весьма интенсивного и жёсткого контроля системы противоопухолевой защиты. В настоящее время специфический противоопухолевый иммунитет рассматривается как основная форма защитной реакции организма на опухоль. Иммунная система образует специфические гуморальные и клеточные факторы на опухолевые антигены. Но в связи их с существенными особенностями опухолевых антигенов, реакция иммунной системы в некоторых случаях может оказаться неэффективной.

Когда опухолевые антигены расположены поверхностно в мембране опухолевой клетки, они могут индуцировать иммунный ответ и способствовать уничтожению такой клетки гуморальными и клеточными факторами иммунитета. В некоторых случаях опухолевые антигены образуют комплекс со структурными компонентами клеточной мембраны, так что их антигенные детерминанты закрыты клеточными компонентами. В результате не происходит распознавания чужеродных антигенов и уничтожения этих клеток [7]. Взаимодействие циркулирующих опухолевых антигенов и иммунных комплексов с антигенраспознающими рецепторами иммунных киллеров нейтрализует последние. Они теряют способность обнаруживать опухолевые клетки, следовательно, и возможность установить необходимый контакт для осуществления цитотоксической функции.

В процессе роста опухоли происходит своеобразная селекция её клеток, то есть отбор клеток, содержащих наименьшее количество специфических антигенов, а также обладающих наименьшими антигенными свойствами. Такие клетки наименее иммуногенны, следовательно, не элиминируются иммунной системой и дают опухолевый рост. В далеко зашедших стадиях опухолевого процесса, на фоне сниженной иммунной функции, противоопухолевые реакции организма не проявляются. Кроме того, злокачественная опухоль чаще развивается в позднем возрасте, когда организм не в состоянии существенно повлиять на развитие иммунной защиты.

В соответствии с теорией иммунологического надзора, опухоль возникает только в случае нарушения функции иммунной системы, например, при старении или иммунодефицитных состояниях. Однако в клинической практике рецидивы и рост опухоли нередко происходят на фоне иммунокомпетентности организма. Этот процесс как раз объясняется вышеуказанными причинами.

Относительно надёжным показателем иммунного статуса организма является количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, а также показатели гуморального иммунитета. В соответствии с распространённостью опухолевого процесса у онкологических больных отмечаются разные степени нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

При исследовании предраковых состояний и первой стадии злокачественных опухолей установлено, что показатели клеточного и гуморального иммунитета не отличаются, в то же время можно выявить количественную разницу в их функции (снижение количества киллеров, увеличение количества Т-супрессоров). При генерализации процесса количественные показатели снижаются, наряду с этим при уменьшении общего числа Т-лимфоцитов, увеличивается число Т-супрессоров и О-клеток, подавляется киллерная функция [5]. Со стороны гуморального звена наблюдается увеличение титра иммуноглобулинов. Доказано, что при злокачественной опухоли отмечается угнетение миграции и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, снижение числа В-предшественников, Т-помощников, при повышении активности Т- и В-супрессоров. Многие исследователи указывали на значительные изменения гуморального иммунитета. В работах Л.П. Жаворонковой и А.А. Боброва [6] установлено некоторое уменьшение уровня IgG и тенденция к повышению уровня IgA и IgM у больных раком желудка III-IV стадии. М.П. Подильяк с соавт. [10] при изучении гуморального иммунитета у больных раком желудка по сравнению со здоровыми лицами установили, что при раке увеличиваются показатели всех групп иммуноглобулинов. У больных раком лёгкого также установлено снижение активности и количества Т-лимфоцитов [3]. Авторами отмечена тенденция к снижению общей популяции Т-клеток, достоверное увеличение числа Т-супрессоров. В работах С. Бабакова с соавт. [1]; Л.С. Глинкина, О.Г. Хейселе с соавт. [4] показано снижение содержания В-лимфоцитов, увеличение содержания IgG и IgM в сыворотке крови больных меланомой кожи. При раке молочной железы без поражения региональных лимфоузлов, уровень Т-лимфоцитов существенно не отличался от таковых показателей у здоровых женщин. У больных же с региональными метастазами наблюдалось достоверное увеличение количества Т-супрессоров и снижение количества Т-хелперов [2].

Поскольку противоопухолевые препараты являются цитостатиками, а становление иммунитета обязательно предполагает пролиферацию клеток, неизбежным следствием химиотерапии опухолей является иммунодепрессивный эффект. Химиопрепараты, особенно циклофосфан, метотрексат и фторурацил могут вызвать в организме состояние вторичного иммунодефицита [11]. Циклофосфан является наиболее сильным иммунодепрессантом, подавляющим функцию как В-, так и Т-лимфоцитов. Установлено, что подавление клеточного и гуморального ответа зависит от дозы и частоты введения препарата [12]. Поэтому мы преследовали целью уточнить, каким образом эндолимфатическое введение химиопрепаратов влияет на иммунную систему.

Имеются единичные работы о нарушении иммунного статуса при региональной химиотерапии. После внутриартериальной химиотерапии у больных раком мочевого пузыря О.Б. Карягин с соавт. [8] установили достоверное снижение числа лимфоцитов в крови.

Цель исследования. Определить состояние иммунной системы в центральной лимфе и периферической крови у больных злокачественными новообразованиями до и после ретроградной эндолимфатической полихимиотерапии (РЭПХТ).

Материалы и методы исследования. Нами было произведено иммунологическое исследование центральной лимфы и крови у 16 больных раком молочной железы, лёгкого и поджелудочной железы, получивших ретроградную эндолимфатическую полихимиотерапию в условиях Государственного учреждения «Онкологический научный центр» МЗ РТ.

Наше исследование проводилось не в плане иммунодиагностики уже доказанного опухолевого процесса, а с целью изучения состояния иммунного статуса больных исследуемой группы до и после эндолимфатической химиотерапии.

Для определения функционального состояния иммунной системы мы исследовали кровь больных, а также центральную лимфу.

Результаты и их обсуждение. При определении показателей иммунного статуса крови

произведено сравнительное изучение его показателей с нормой (табл.1). Отмечается достоверное снижение количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, что совпадает с данными других авторов. Значительное увеличение количества Т-супрессоров отмечено у 66,7% больных. Показатели Т-лимфоцитов у 50% больных оказались высокими, у 40% - ниже нормы и у 10% находились в пределах нормы.

Замечено достоверное увеличение апоптоза у 70% больных, лишь у 30% его показатели находились в пределах нормы.

Количество НК-клеток (главных клеток, осуществляющих противоопухолевую защиту) также достоверно увеличилось. Это связано с реакцией иммунной системы на появление патологических клеток.

Интерлейкин-2 (IL-2) обладает неспецифическим активирующим Т-клетки действием. Этот фактор, выделяемые активированными популяциями Т-хелперов. По данным авторов, продуцируемый и выделяемый Т-хелперами IL-2 абсорбируется на поверхности предшественников Т-клеток - киллеров, хелперов и супрессоров. Следствием такой абсорбции является пролиферация и последующая клональная экспансия Т-клеток.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса крови у больных злокачественными опухолями

Показатели иммунной системы	У больных	Норма
Клеточный иммунитет, %		
Т-лимфоциты	51,11±2,21	55-69
Т-хелперы	27,89±1,01	34-44
Т-супрессоры	23,22±1,31	17-23
В-лимфоциты	28,44±3,72	18-30
Апоптоз	38,33±2,39	25-35
НК-клетки	14,33±2,27	06-12
Рецепторы к IL-2	20,44±1,83	20-30
Рецептор пролиферации	20,33±1,35	25-30
Гуморальный иммунитет, мг %		
Иммуноглобулин А	207,5±26,39	197±24
Иммуноглобулин М	154,0±17,67	105±9
Иммуноглобулин G	1703,0±195,75	1320±119

У 60% больных отмечалось снижение уровня IL-2 в крови, что, вероятнее всего связано со снижением количества Т-хелперов.

Нами установлено увеличение всех групп иммуноглобулинов, чаще всего отмечалось увеличение IgM и IgG (у 63,6 и 72,7%, соответственно).

Исследование центральной лимфы производилось для изучения показателей иммунной системы больных злокачественными опухолями в лимфе. Также проводилось сравнительное изучение иммунного статуса периферической крови и центральной лимфы (табл. 2).

В доступной нам литературе мы не нашли данных об иммунологическом исследовании центральной лимфы, поэтому не имеем информации о показателях иммунного статуса центральной лимфы в норме.

Нами отмечено, что у больных злокачественными опухолями показатели Т- и В-лимфоцитов а также Т-супрессоров в центральной лимфе ниже, чем в крови; Т-хелперов оказались больше в лимфе.

Все группы иммуноглобулинов оказались в значительно меньшем количестве в центральной лимфе, чем в периферической крови.

Нас интересовало изменение состояния иммунной системы после проведения РЭПХТ. В связи с этим мы провели сравнительный анализ показателей иммунного статуса крови больных до начала РЭПХТ и после неё (табл. 3).

Таблица 2

Показатели иммунного статуса крови и центральной лимфы у больных злокачественными опухолями

Показатели иммунной системы	кровь	лимфа
Клеточный иммунитет, %		
Т-лимфоциты	51,11±2,21	48,78±6,34
Т-хелперы	27,89±1,01	30,75±3,72
Т-супрессоры	23,22±1,31	20,6±2,66
В-лимфоциты	28,44±3,72	24,1±3,23
Апоптоз	38,33±2,39	19,78±3,39
НК-клетки	14,33±2,27	15,22±2,73
Рецепторы к IL-2	20,44±1,83	23,0±2,77
Рецептор пролиферации	20,33±1,35	22,17±4,05
Гуморальный иммунитет, мг %		
Иммуноглобулин А	207,5±26,39	146,14±33,63
Иммуноглобулин М	154,0±17,67	92,22±15,07
Иммуноглобулин G	1703,0±195,75	952,8±128,75

Из таблицы 3 ясно, что после РЭПХТ заметно увеличилось количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток и IL-2. Достоверно снизился апоптоз.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса крови у больных злокачественными опухолями до и после РЭПХТ

Показатели иммунной системы	До РЭПХТ	После РЭПХТ
Клеточный иммунитет, %		
Т-лимфоциты	51,11±2,21	55,4±2,82
Т-хелперы	27,89±1,01	30,5±1,81
Т-супрессоры	23,22±1,31	24,5±2,39
В-лимфоциты	28,44±3,72	29,2±2,74
апоптоз	38,33±2,39	36,0±3,15
НК-клетки	14,33±2,27	15,7±0,81
рецептор к IL-2	20,44±1,83	21,2±1,98
рецептор пролиферации	20,33±1,35	24,8±2,43
Гуморальный иммунитет, мг %		
Иммуноглобулин А	207,5±26,39	218,33±18,97
Иммуноглобулин М	154,0±17,67	198,0±27,52
Иммуноглобулин G	1703,0±195,75	1750,2±129,75

Вопреки нашим ожиданиям, мы отмечали увеличение количества Т-супрессоров и всех групп иммуноглобулинов. Вероятно, такая реакция гуморального иммунитета связана с разрушением опухолевой ткани под действием цитостатиков.

Таким образом, наше исследование показало, что у больных раком молочной железы, желудка, лёгкого и поджелудочной железы III-IV стадии имеются достоверно увеличенные количества Т-супрессоров (у 66,7%), апоптоза (у 70%), НК-клеток (у 70%) и иммуноглобулинов (у 54,5-72,7%). Количество Т-хелперов заметно снизилось у 90% больных. Также отмечено снижение Т-лимфоцитов (у 50% больных) и рецептора к IL-2 (у 60% больных).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабакова С.В., Кузнецов В.А. с соавт. Секреция иммуноглобулинов при злокачественной меланоме кожи // Вопр. онкол. - 1988. - №3. - С. 314-318
2. Балдуева И.А., Пухова Ж.К. с соавт. Оценка некоторых параметров клеточного иммунитета у больных раком молочной железы и лимфогранулематозом в динамике лечения // Вопр. онкол. - 1992. - Т. 38, № 7. - С. 787-792
3. Брюсов П.Г., Половой А.М. Иммунологический статус при раке лёгкого // Сов. мед. - 1983. - №2. - С. 90-93
4. Глинкина Л.С., Хейселе О.Г. с соавт. Показатели гуморального иммунитета у больных злокачественной меланомой кожи при применении вирусного иммуномодулятора Ригвира // Вопр. онкол. - 1992. - Т. 38, № 6. - С. 534-540
5. Городилова В.В. Иммунологические механизмы взаимоотношения организма и

опухоли и их клиническое значение // Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда онкологов. – Ленинград, 1986. - С. 431-433

6. Жаворонкова Л.П., Бобров А.А. Состояние неспецифических гуморальных факторов естественной резистентности и активности В-лимфоцитов у больных раком желудка // Изучение гуморального и клеточного иммунитета у здоровых лиц и у больных: Сборник научных трудов. – Ярославль, 1980. - С. 98-100

7. Змушко Е.И., Белозёров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. - Санкт-Петербург. Питер, 2001

8. Карягин О.Б. с соавт. Внутриаартериальная химиотерапия и нарушения иммунологического статуса при лечении больных раком мочевого пузыря // Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда онкологов. – Ленинград, 1986. - С. 276

9. Моисеев С.И. с соавт. Гемостаз и Т-клеточный иммунитет у больных раком лёгкого // Вопр. онкол. - 1989. – Т. 35, № 11. - С. 1305-1310

10. Подильчак М.П. с соавт. Иммуноглобулины и некоторые факторы неспецифического иммунитета у больных раком желудка // Иммунодиагностика и иммунотерапия в онкологии и хирургии: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. – Томск, 1981. - С. 73-75

11. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. - Санкт-Петербург. «Фолиант», 2000

12. Connors N.A. Antitumor drugs with latent activity.-Biochimie, 1978, vol. 60, p. 978

Хулоса

ТАДҚИҚОТИ МАСУНИИ ЛИМФАИ МАРКАЗӢ ВА ХУНИ КАНОРӢ ДАР БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ ОМОСӢОИ БАДСИФАТ ТО ВА БАӢД АЗ МУОЛАЧАИ КИМИӢИИ ЗИДДИМАЧРОИИ ДОХИЛИЛИМФАГӢ

С.Р. Расулов, Д. З. Зикриёхочаев

Яке аз вазифаҳои асосии системаи масуният (иммунитет) ин назорати зиддиомосӣ мебошад. Дар вақти паҳншавии раванди омосӣ тамоили пастшавии популятсияи умумии Т-хучайраҳо, зиёдшавии саҳеҳи шумораи Т-супрессорҳо, камшавии шумораи В-лимфотситҳо ва баландшавии таркиби ҳамаи гурӯҳҳои иммуноглобулинҳо, махсусан IgG ва IgM дида мешавад.

Тадқиқотҳо дар беморони мубталои саратони ғадуди шир, меъда, шуш ва ғадуди зери меъдаи марҳалаҳои III-IV зиёдшавии аниқи шумораи Т-супрессорҳо (дар 66,7%), хучайраҳои-NK (дар 70%), апоптоз (дар 70%) ва иммуноглобулинҳоро (дар 54,5-72,7%) нишон доданд. Миқдори Т-хелперҳо дар 90% беморон ба таври назаррас паст буд. Ҳамчунин пастшавии Т-лимфотситҳо (дар 50% беморон) ва ретсептор ба IL-2 ба қайд гирифта шудааст.

Баъди гузаронидани муолаҷаи кимӣи зиддимачроии дохилилимфагӣ зиёдшавии миқдори Т-лимфотситҳо, Т-хелперҳо, хучайраҳои-NK ва ретсептор ба IL-2 мушоҳида гардид.

Бори аввал аз тарафи муаллифон тадқиқоти масунии (иммунологии) лимфаи марказӣ гузаронида шуда, паст будани нишондодҳои Т- ва В-лимфотситҳо, ҳамчунин Т- супрессорҳо дар лимфаи марказӣ нисбат ба хун дар беморони гирифтори омосҳои бадсифат муайн карда шудааст. Нишондодҳои Т-хелперҳо дар лимфаи марказӣ баръакс зиёдтар буданд.

Summary

IMMUNOLOGICAL INVESTIGATION OF CENTRAL LYMPH AND PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH MALIGNANT GROWTH BEFORE AND AFTER RETROGRADE ENDOLYMPHATIC POLYCHEMOTHERAPY

S.R. Rasulov, D.Z. Zikiryojaev

Under the generalization of tumour process the tendency to decreasing the number of T- and B-cells, increasing T-suppressors and immunoglobulines, especially IgG and IgM. It was shown that in patient with cancer of mammalian gland, stomach, lung and pancreas of III-IV stages there are increased number of T-suppressors (66,7%), apoptosis (70%), NK-cells (70%) and Ig (54,5-72,2%); increased number of T-helpers (90%), T-cells (50%) and receptors to IL-2 (60%). After the treatment there was increasing number of T-cells, T-helpers, NK-cells and IL-2, and decreasing apoptosis were observed. The authors made immunological investigation of central lymph first. They showed that indexes of T- and B-lymphocytes, and T-suppressors in central lymph was less than in blood of patients with malignant tumours, although the number of T-helpers was more in lymph.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА "КСАЛАКОМ" ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Ю.С. Астахов, Г.Н. Логинов, Е.Л. Акопов, С.Д. Гозиев

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П.Павлова

Введение. В последние годы в офтальмологическую практику внедрены новые гипотензивные лекарственные препараты. Среди них одним из наиболее перспективных направлений представляется использование фиксированной комбинации простагландинов и бета-адреноблокаторов [2, 3, 5, 8, 11, 14].

На данный момент, в Российской Федерации широкому кругу специалистов доступен только один зарегистрированный комбинированный препарат "Ксалаком" (0,005% латанопрост и 0,5% тимолол), влияние которого на системную гемодинамику изучено ещё недостаточно. А между тем известно, что местная монотерапия глаукомы бета-адреноблокатором (тимолол малеат) может вызывать ночью или усугублять системную гипотонию и служить фактором риска прогрессирования открытоугольной глаукомы (ОУГ) [9,12].

Исследования последних лет подтверждают значение сосудистого фактора [1, 9, 13]: как уровня, так и колебаний в течение суток системного артериального давления (АД) [15,16,18], особенно диастолического (ДАД) [17], в том числе и во время сна [14]), приводящих к снижению кровотока в сосудах, питающих диск зрительного нерва (ДЗН), к усугублению его ишемии и ухудшению полей зрения [10].

Цель. Исследовать влияние препарата "Ксалаком" на основные показатели внутриглазного давления, центральной и местной гемодинамики при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы исследования. Проводилось амбулаторное наблюдение в течение 3 месяцев 30 пациентов (58 глаз) трудоспособного возраста (22 женщины и 8 мужчин, средний возраст $50,2 \pm 3,5$), с ОУГ I - III ст. и умеренно повышенным внутриглаз-