

УДК 612.017.1:616.24-006.6:615.831

## ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ

Златник Е.Ю., Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Сергостьянц Г.З.

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

Изучали динамику иммунного статуса у больных первично неоперабельным раком легкого, получавших химиотерапию и такое же лечение в сочетании с фотохромотерапией некогерентным красным светом в двух режимах. Установлено, что введение фотомодифицированной ex vivo аутологичной крови вызывает положительные изменения количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета (количества NK, CD4+, CD8+, В-лимфоцитов; митогенного ответа на ФГА и ЛПС), которые у больных контрольной группы снижаются. Итак, проведение фотохромотерапии способствует развитию иммунопротекторного эффекта у больных раком легкого, получающих химиотерапию, а также улучшению ее клинического результата.

**Ключевые слова:** иммунный статус, рак легкого, некогерентный красный свет, фотохромотерапия

## DYNAMICS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER AFTER COMPLEX TREATMENT WITH APPLICATION OF PHOTOCHEMOTHERAPY

Zlatnik E.Y., Shikhliarova A.I., Sheiko E.A., Sergostiantz G.Z.

FGBU Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: 14-Line 63:rnoi@list.ru

Dynamics of immune status was studied in 60 patients with primary nonresectable lung cancer receiving chemotherapy and the one combined with photochemotherapy by non-coherent red spectrum in two regimens. We found positive changes in the content of some quantitative and qualitative characteristics of cellular immunity (CD4+, CD8+, NK, B-cells) after administration of blood photomodified ex vivo while in the control group of patients decrease of the parameters was observed. Thus photochemotherapy is able to cause immunoprotective effect in lung cancer undergoing chemotherapy and partly to improve its' result.

**Keywords:** immune status, lung cancer, non-coherent red spectrum, photochemotherapy

В настоящее время проблема повышения эффективности лечения рака включает наряду со специфической терапией новые биофизические подходы и воздействия на опухоль и организм. Среди новых технологий получили распространение физические факторы волновой электромагнитной природы, особенно оптического диапазона [1, 2, 7].

Применение экстракорпорального воздействия физическими факторами электромагнитной природы (УФО, магнитных полей) на кровь больных вызывает у них ряд позитивных эффектов, среди которых наиболее отчетливо проявляется иммунокорригирующее влияние. Нами ранее описана возможность использования излучения оптического диапазона для стимулирующего воздействия на различные характеристики крови, в том числе и на активность ее иммунокомпетентных клеток [3, 7]. Фотомодификация крови может быть применена в комплексном лечении онкологических больных для усиления эффективности базовой противоопухолевой терапии, возможности купировать ее осложнения, а также для иммунокоррекции и иммунореабилитации [4]. В комплексное лечение рака легкого входит проведение химиотерапии, однако, она не всегда эффективна и обладает побочным действием, в частности, вызывает иммуно-

депрессию. Альтернативой применению медикаментозных иммуномодуляторов может быть использование аутологичной крови, облученной ex vivo некогерентным светодиодным излучением оптического диапазона.

Целью настоящей работы является изучение иммунологической динамики и клинической эффективности у больных раком легкого при применении фотохромотерапии в их комплексном лечении.

### Материалы и методы исследования

30 больным с первично неоперабельным местно-распространенным раком легкого IIIA-IIIБ стадии перед введением цитостатиков по методу аутогемотерапии (АГХТ), включающему инкубацию препаратов с аутологичной кровью больного [5], проводили экстракорпоральное облучение 300 мл крови с использованием некогерентного светодиодного излучения красного спектра диапазона с  $\lambda=0,67$  мкм в непрерывном режиме. Его осуществляли с помощью физиотерапевтического светодиодного комплекса «Пульс-2». Продолжительность процедуры облучения крови не превышала 3 мин, максимальная мощность излучения 17 мВт, доза составляла  $w=0,31$  Дж/см<sup>2</sup> (режим № 1; 15 больных, 1-я основная группа) и  $w=3,06$  Дж/см<sup>2</sup> (режим № 2; 15 больных, 2-я основная группа). Затем облученную кровь инкубировали с цитостатиками, добавленными в терапевтической дозе, в течение 40 мин при 37°C, после чего эту кровь реинфузировали капельно больному.

Средние курсовые дозы цитостатиков составили: цисплатины – 200 мг, доксорубин – 100 мг, циклофосфана – 2000 мг. За один курс лечения проводили 4 процедуры аутогемотерапии с фотохромотерапией (АГХТ с ФХТ) с интервалом в три дня, всего выполняли 1-2 курса лечения с интервалом три недели. Контрольную группу составляли 30 больных раком легкого с аналогичной распространенностью процесса, получавших АГХТ без фотомодификации.

Оценку иммунного статуса больных раком легкого исследуемых групп выполняли до начала лечения и через 10-14 дней после окончания курса химиотерапии. В пробах гепаринизированной крови определяли количество Т (CD2+)- и В (CD20+)-клеток, а также ряда субпопуляций лимфоцитов: CD4+, CD8+,

CD16+ с помощью непрямого иммунофлуоресцентного теста [6]. Кроме того, изучали функциональную активность лимфоцитов в РБТЛ с ФГА и ЛПС и нейтрофилов в НСТ-тесте.

### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1-3 представлена динамика иммунного статуса больных трех сравниваемых групп. Установлено, что у больных контрольной группы при проведении им АГХТ без ФХТ относительные значения изученных факторов клеточного иммунитета сохраняются на уровне исходных (табл. 1).

**Таблица 1**

Динамика относительных иммунологических показателей у больных раком легкого при применении фотохромотерапии

Показатели (%)	Группы больных, сроки исследования						
	1-я основная (n=15)		2-я основная (n=15)		Контрольная (n=30)		
	до	после	до	после	до	после	
Лимфоциты	26,3±3,27	34,2±5,25	24,0±2,0	22,4±3,46	25,3±4,41	25,4±4,6	
CD2+	47,6±0,99	47,6±1,33	45,5±1,18	47,6±1,16	52,1±1,45	52,0±1,88	
CD4+	23,2±1,04	24,9±1,36	28,6±1,03	29,9±1,40***	32,5±2,68	27,7±1,55	
CD8+	23,5±1,04	25,0±1,71	26,5±0,97	27,2±0,87	26,7±1,82	27,4±1,44	
CD4+/CD8+	0,99±0,02	0,96±0,03	1,06±0,04	1,04±0,04	1,22±0,07	1,12±0,04	
CD16+	15,5±1,25	15,9±0,91	16,5±0,94	17,6±0,84	18,5±0,72	17,7±1,74	
CD20+	16,6±0,74	16,2±3,0	14,4±0,57	18,4±1,44*	17,7±0,83	16,5±1,69	
РБТЛ	ФГА	29,9±1,54	29,2±2,25	25,1±0,81	32,2±2,11*	31,5±1,87	32,6±2,18
	ЛПС	26,9±1,54	31,5±1,92	26,1±0,84	31,2±1,65*	28,1±2,18	27,5±1,44

Примечание. \* – статистически достоверные отличия от исходных данных ( $P<0,05$ ); \*\* – статистически достоверные отличия от контроля; \*\*\* – статистически достоверные отличия от показателей больных 1-й основной группы.

При исчислении в абсолютных значениях все они статистически достоверно снижаются (табл. 2) за счет падения у больных после лечения уровня лейкоцитов с 8 до  $4 \times 10^9$ /л. Применение режима №1 фотомодификации аутологичной крови у больных 1-й основной группы вызывает

статистически значимое возрастание абсолютных уровней функционально активных Т- и В-лимфоцитов, способных к митогенному ответу на ФГА и ЛПС соответственно ( $P<0,05$ ). Ни один из исследуемых показателей не снижается по сравнению с исходным.

**Таблица 2**

Динамика абсолютных иммунологических показателей у больных раком легкого при применении фотохромотерапии

Показатели ( $\times 10^9$ /л) больных, сроки исследования	Группы						
	1-я основная (n=15)		2-я основная (n=15)		Контрольная (n=30)		
	до	после	до	после	до	после	
Лейкоциты	6,3±0,57	5,0±0,43	6,47±0,42	6,27±0,66**	6,3±0,57	4,61±0,40*	
CD2+	0,73±0,12	0,89±0,17**	0,73±0,07	0,68±0,07	0,73±0,12	0,53±0,06*	
CD4+	0,37±0,06	0,43±0,07	0,44±0,03	0,40±0,05	0,37±0,06	0,29±0,03*	
CD8+	0,37±0,05	0,49±0,09**	0,40±0,03	0,39±0,04**	0,37±0,05	0,26±0,03*	
CD16+	0,26±0,04	0,27±0,03**	0,24±0,02	0,24±0,02**	0,26±0,04	0,18±0,02*	
CD20+	0,25±0,04	0,28±0,04**	0,22±0,02	0,20±0,02	0,25±0,04	0,15±0,02*	
РБТЛ	ФГА	0,43±0,07	0,63±0,07* **	0,40±0,05	0,46±0,06***	0,43±0,07	0,33±0,05*
	ЛПС	0,39±0,07	0,71±0,11* **	0,44±0,04	0,43±0,05** ***	0,39±0,07	0,27±0,03*

Примечание. \* – статистически достоверные отличия от исходных данных ( $P<0,05$ ); \*\* – статистически достоверные отличия от контроля; \*\*\* – статистически достоверные отличия от показателей больных 1-й основной группы.

Сопоставление динамики иммунного статуса больных контрольной и 1-й основной группы демонстрирует, что относительные значения всех факторов клеточного иммунитета у них не различаются, но при этом у больных, получающих ФХТ, абсолютные значения ряда параметров оказались статистически достоверно выше, чем у больных контрольной группы (общее количество Т- и В-лимфоцитов, в том числе функционально активных, а также уровни CD8+ и CD16+ лимфоцитов) (табл. 2). Таким образом, отмечается позитивная динамика показателей клеточного иммунитета у больных, получавших АГХТ с фотомодификацией в режиме №1, как по сравнению их с собственным исходным фоном, так и по сравнению с данными больных контрольной группы.

Изучение влияния АГХТ с фотомодификацией аутокрови в режиме №2 на иммунный статус больных раком легкого 2-й основной группы показало, что применение такого варианта лечения приводит к статистически достоверному повышению у больных по сравнению с исходными данными

процентного уровня В-лимфоцитов и функциональной активности Т- и В-клеток в РБТЛ (табл. 1). Отмечено также повышение спонтанной и индуцированной интенсивности кислородозависимых реакций в нейтрофилах (с  $10,0 \pm 1,0$  до  $14,0 \pm 1,68$  и с  $19,0 \pm 1,93$  до  $25,7 \pm 2,05\%$  соответственно;  $P < 0,05$ ). На основании полученных результатов представляется возможным сделать заключение о стимуляции Т-клеточного, В-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы больных под действием АГХТ с ФХТ в режиме №2.

При сравнении с показателями контрольной группы установлено, что применение АГХТ с ФХТ в режиме № 2 приводит к статистически значимому возрастанию абсолютного уровня лейкоцитов а также количества NK(CD16+)-клеток, CD8+ Т-лимфоцитов и функционально активных В-лимфоцитов, отвечающих в РБТЛ на ЛПС (табл. 2).

В табл. 3 обобщены полученные данные о характере иммунологических изменений у больных трех исследуемых групп.

Таблица 3

Количество показателей иммунного статуса, отличающихся от исходного фона, у больных раком легкого основных и контрольной групп

Группы больных	Количество показателей	
	%	$\times 10^9/\text{л}$
Контрольная	0	8 (↓)
1-я основная	0	2 (↑)
2-я основная	5 (↑)	0

Примечание. ↑ – повышение; ↓ – снижение.

Из данных, представленных в табл. 3, видно преимущество АГХТ с ФХТ обоих режимов по сравнению с АГХТ без фотомодификации в плане влияния на иммунный статус больных. Так, если в контрольной группе у больных произошло снижение 8 абсолютных параметров иммунного статуса, то применение ФХТ в использованных режимах вызывает статистически достоверное повышение 2 из них при отсутствии угнетения остальных. Представляется затруднительным говорить о преимущественной эффективности одного из изученных режимов (№ 1 или № 2). Несмотря на то, что более выраженное иммунокорректирующее действие обнаружено у ФХТ в режиме № 1, клинически значимый эффект был получен

при применении обоих режимов ФХТ. Так, было показано, что в результате использования облучения красным светом аутологичной крови у части больных, считавшихся неоперабельными, удалось выполнить операцию (пневмонэктомию). 9 больных были переведены в резектабельное состояние уже после одного курса ФХТ+АГХТ (3 из получавших ФХТ в режиме № 1 и 6 из получавших ФХТ в режиме № 2). После двух курсов лечения прооперированы еще два пациента (по одному из каждой основной группы). В контрольной группе оперативное лечение удалось провести только у 4 больных из 30 (2 больных прооперированы после двух курсов АГХТ, 2 – после трех) (табл. 4).

**Таблица 4**

Количество прооперированных больных раком легкого в различных группах

Количество больных	Группы больных		
	1-я основная (n=15)	2-я основная (n=15)	Контрольная (n=30)
Абсолютное	4	7	4
%	27	46,7	13

### Заключение

Таким образом, включение фотохромотерапии в курс аутогемохимиотерапии больных местно-распространенным раком легкого способствует повышению операбельности и улучшению динамики иммунного статуса больных.

### Список литературы

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Мулатова А.К. и др. Морфофункциональные характеристики лимфатических узлов, щитовидной железы и семенников крыс при адаптационных реакциях // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1989. № 11. С. 634-637.

2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Шихлярова А.И. и др. Роль антистрессорных адаптационных реакций в реализации противоопухолевого и иммуномодулирующего влияния слабомаг-

нитного поля // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. Деп. в ВИНТИ. № 2120-1397 от 06.97.

3. Златник Е.Ю., Шейко Е.А., Белан О.С., Загора Г.И. Влияние некогерентного монохромного излучения красного света на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови онкологических больных // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, №3. С.46-47.

4. Златник Е.Ю., Шейко Е.А., Загора Г.И., Козель Ю.Ю. Иммунный статус детей с гемангиомами кожи при лечении методом фотохромотерапии // Росс. аллергол. журн. 2012. № 1. Вып. 1. С.134-136.

5. Сидоренко Ю.С. Некоторые медико-биологические аспекты биотерапии рака. – Ростов н/Д.: ЗАО «Ростиздат», 2008. – 544 с.

6. Фримель Х. Иммунологические методы. – М.: Медицина, 1987. – 456 с.

7. Шейко Е.А., Шихлярова А.И., Златник Е.Ю. и др. Электромагнитные колебания как фактор, модулирующий функциональное состояние нейтрофилов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2004. Т. 137. № 5. С. 569-572.