

УДК618.1-006-089-06-085.37

Т.С. Запорожец, Т.Л. Грицюк, Н.Н. Беседнова

## ПРИМЕНЕНИЕ ТИНРОСТИМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток),  
Приморский краевой онкологический диспансер (г. Владивосток)

*Ключевые слова:* тинростим, онкогинекология, иммунный статус.

Многочисленные исследования свидетельствуют о сопряженности опухолевого процесса с нарушениями в иммунной системе больного, проявляющимися изменением как количественного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности [4, 6, 8]. В этой связи онкологические больные составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных осложнений. В онкогинекологии хирургические вмешательства являются главным этапом лечения у подавляющего большинства больных. В свою очередь в структуре онкогинекологических операций расширенные вмешательства составляют около 50% [2]. Подобные операции сопровождаются массивным повреждением тканей, значительной кровопотерей, вследствие чего возникает большое число послеоперационных осложнений. Развитие вторичной иммунологической недостаточности, усугубляющейся в ситуациях, связанных с хирургическими операциями, диктует необходимость применения иммуностимулирующих веществ в комплексе профилактики и лечения осложнений у онкологических больных.

К сожалению, на практике у большинства пациентов с онкогинекологическими заболеваниями в комплексе лечебных мероприятий иммунокоррекция не применяется. И хотя в последнее время иммунокорригирующие средства в других областях медицины широко используются в клинической практике, следует признать, что внимания, уделяемого иммунной реабилитации данных пациенток, явно недостаточно.

Целью настоящей работы было обоснование возможности применения биологически активной добавки «Тинростим»<sup>1</sup> в комплексе предоперационной подготовки и лечения инфекционно-воспалительных осложнений послеоперационных вмешательств у онкогинекологических больных. Критерием эффективности тинростима являлась нормализация иммунологических показателей.

<sup>1</sup> Регистрационное удостоверение Госсанэпиднадзора РФ № 77.99.04.928.Б.000663.08.03 от 29.08.2003 г. Метод получения тинростима защищен патентом РФ № 2105504 от 27.02.1998 г.

При выполнении работы был проведен клинико-иммунологический мониторинг состояния 40 пациентов с онкогинекологической патологией без осложнений после оперативного вмешательства и 40 женщин с развившимися после оперативного вмешательства осложнениями. Все больные были разделены на 4 группы по 20 человек в каждой. Больные 1-й контрольной группы получали только базовую терапию. В 1-ю опытную группу вошли лица, получавшие в составе базовой терапии биологически активную добавку «Тинростим». 2-ю контрольную группу сформировали пациенты с осложнениями после оперативного вмешательства, не получавшие тинростим в комплексе лечения. Во 2-ю опытную группу вошли женщины, которые в комплексе послеоперационного лечения получали тинростим.

Средний возраст пациентов, взятых в исследование, составил  $56,3 \pm 1,6$  года. Возрастная структура больных опытных и контрольных групп была практически одинаковой. У всех женщин был верифицирован рак яичников и рак эндометрия I—III стадий. Основным осложнением оперативного вмешательства была серома, реже встречались гематома послеоперационной раны, расхождение швов, нагноение раны, культит.

Фенотип лимфоцитов крови доноров и больных определяли в соответствии с рекомендациями А.А. Тотоляна [5]. Фагоцитарный показатель и фагоцитарное число нейтрофилов вычисляли по В.М. Берману и Е.М. Славской [1]. Иммуноглобулины (IgA, IgM и IgG) определяли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических стандартных сывороток [7]. Иммунологические показатели исследовали до начала и после окончания приема тинростима, в контрольных группах — в соответствующие сроки проведения базовой терапии, с учетом нормальных возрастных значений иммунологических параметров. Для определения последних использовали кровь 20 доноров, полученную из краевой станции переливания крови (табл. 1).

Таблица 1  
Иммунологические показатели здоровых доноров

| Показатель                         | Абсолютные и относительные значения                   |
|------------------------------------|---|
| Лейкоцитоз                         | $5,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$                    |
| Нейтрофилы п/я                     | $0,09 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л} - 1,6 \pm 0,4\%$  |
| Лимфоциты                          | $1,7 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л} - 29,8 \pm 1,6\%$   |
| CD3 <sup>+</sup>                   | $1,10 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л} - 62,2 \pm 1,6\%$ |
| CD4 <sup>+</sup>                   | $0,70 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л} - 38,8 \pm 1,7\%$ |
| CD8 <sup>+</sup>                   | $0,44 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л} - 26,4 \pm 2,4$   |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | $1,50 \pm 0,09$                                       |
| CD20 <sup>+</sup>                  | $0,20 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л} - 12,3 \pm 1,0\%$ |
| CD16 <sup>+</sup>                  | $0,20 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л} - 13,2 \pm 2,6\%$ |
| CD25 <sup>+</sup>                  | $0,04 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л} - 2,4 \pm 0,62\%$ |
| Фагоцитарный показатель            | $63,6 \pm 5,7\%$                                      |
| Фагоцитарное число                 | $5,4 \pm 0,5$ условных единиц                         |
| IgM                                | $1,30 \pm 0,03$ г/л                                   |
| IgG                                | $10,10 \pm 0,18$ г/л                                  |
| IgA                                | $1,80 \pm 0,04$ г/л                                   |

Определение собственного эффекта иммуномодулятора проводили в соответствии с рекомендациями А.М. Земскова и др. [3]. Все полученные материалы подвергали статистической обработке с помощью пакета программы Statistica 5.0.

У больных 1-й контрольной и 1-й опытной групп до операции абсолютное количество лейкоцитов крови находилось в пределах вариабельности нормальных значений (табл. 2). У женщин с осложнениями послеоперационного периода до начала приема тинростима наблюдался лейкоцитоз. Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов также было увеличено по сравнению с показателем в группе здоровых доноров (табл. 3).

В динамике послеоперационного периода у больных контрольной группы сохранялся лейкоцитоз и сдвиг нейтрофильной формулы влево, в то время как у женщин, получавших тинростим, количество лейкоцитов нормализовалось.

Изучение иммунологических показателей крови выявило у большей части пациентов 1-й контрольной группы однотипные отклонения от нормальных значений: снижение относительного содержания CD3+- и CD4+-лимфоцитов, усиление экспрессии активационных антигенов (CD25+) и увеличение относительного содержания CD20+-лимфоцитов, что, вероятно, отражало реакцию иммунной системы на активный опухолевый процесс. Относительное содержание CD16+- и CD8+-лимфоцитов, а также фа-

гоцитарный показатель находились в пределах вариабельности нормальных значений, способность нейтрофилов поглощать микроорганизмы была снижена (табл. 2).

Анализ иммунологических показателей после оперативного лечения выявил следующие изменения: в 1-й контрольной группе на фоне нейтрофильного лейкоцитоза снизились относительное содержание CD3+- и CD4+-лимфоцитов и фагоцитарный показатель нейтрофилов. Динамики остальных параметров иммунитета, а также биохимических и гематологических лабораторных показателей отмечено не было. В группе, где пациенткам на фоне стандартной терапии назначали тинростим, наблюдалась нормализация иммунологических параметров. Отмечено статистически значимое увеличение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа нейтрофилов (табл. 3).

У больных с послеоперационными осложнениями, не получавших биологически активную добавку (2-я контрольная группа), параметры Т-клеточного звена иммунитета характеризовались нарастающей депрессией (табл. 3). Включение в комплексную терапию тинростима (2-я опытная группа) сопровождалось нормализацией иммунологических параметров: увеличивалось относительное содержание CD3+-, CD4+-, CD8+- и CD16+-лимфоцитов. Также отмечено статистически значимое увеличение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа нейтрофилов. Динамики

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у онкогинекологических больных при профилактическом назначении тинростима ( $M \pm m$ )

| Показатель      | Единица измерения  | 1-я контрольная группа |                        | 1-я опытная группа |                       |
|-----------------|--------------------|------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|
|                 |                    | до операции            | после операции         | до операции        | после операции        |
| Лейкоциты       | 10 <sup>9</sup> /л | 6,9±0,4                | 10,5±1,6 <sup>1</sup>  | 6,9±0,08           | 10,9±0,2 <sup>1</sup> |
| Нейтрофилы п/я  | %                  | 7,2±1,1                | 10,6±1,2 <sup>1</sup>  | 6,9±1,1            | 10,2±1,7 <sup>1</sup> |
| Нейтрофилы с/я  | %                  | 56,9±2,8               | 64,0±2,2 <sup>1</sup>  | 60,2±3,1           | 59,3±2,7              |
| Лимфоциты       | %                  | 31,8±3,8               | 24,6±2,6 <sup>1</sup>  | 29,1±0,9           | 23,4±3,7              |
| CD3+-лимфоциты  | 10 <sup>9</sup> /л | 1,9±0,2                | 2,3±0,2                | 2,0±0,24           | 1,9±0,03              |
|                 | %                  | 55,9±2,2               | 52,4±1,8 <sup>1</sup>  | 58,2±2,0           | 63,9±1,9 <sup>1</sup> |
| CD4+-лимфоциты  | 10 <sup>9</sup> /л | 1,1±0,1                | 1,2±0,3                | 1,2±0,2            | 1,2±0,12              |
|                 | %                  | 33,7±1,2               | 29,5±1,1 <sup>1</sup>  | 32,7±2,2           | 38,8±2,0 <sup>1</sup> |
| CD8+-лимфоциты  | 10 <sup>9</sup> /л | 0,6±0,08               | 0,7±0,06               | 0,7±0,05           | 0,7±0,03              |
|                 | %                  | 21,1±1,0               | 22,2±1,4               | 22,0±1,3           | 23,2±0,7              |
| CD20+-лимфоциты | 10 <sup>9</sup> /л | 0,39±0,05              | 0,5±0,05               | 0,4±0,04           | 0,4±0,03              |
|                 | %                  | 19,0±0,7               | 18,6±0,9               | 17,8±1,9           | 18,0±1,7              |
| CD16+-лимфоциты | 10 <sup>9</sup> /л | 0,36±0,02              | 0,42±0,03              | 0,35±0,06          | 0,34±0,04             |
|                 | %                  | 11,7±1,4               | 13,9±1,9               | 10,8±1,1           | 15,3±1,2 <sup>1</sup> |
| CD25+-лимфоциты | 10 <sup>9</sup> /л | 0,22±0,02              | 0,31±0,02 <sup>1</sup> | 0,21±0,04          | 0,29±0,05             |
|                 | %                  | 12,0±1,2               | 12,3±1,3               | 10,8±1,5           | 11,8±1,1              |
| CD4+/CD8+       |                    | 1,66                   | 1,69                   | 1,73               | 1,65                  |

<sup>1</sup> Разница между показателями до и после операции статистически значима.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у онкогинекологических больных с послеоперационными осложнениями до и после назначения тинростима ( $M \pm m$ )

| Показатель      | Единицы измерения | 2-я контрольная группа |                       | 2-я опытная группа |                       |
|-----------------|-------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
|                 |                   | до лечения             | после лечения         | до лечения         | после лечения         |
| Лейкоциты       | $10^9/\text{л}$   | 12,6±2,6               | 10,9±3,2              | 9,4±0,9            | 7,7±0,8               |
| Нейтрофилы п/я  | %                 | 7,9±1,0                | 11,1±1,3 <sup>1</sup> | 8,1±1,3            | 8,8±1,1               |
| Нейтрофилы с/я  | %                 | 62,3±3,0               | 64,8±2,7              | 61,3±2,3           | 59,8±3,5              |
| Лимфоциты       | %                 | 22,6±3,6               | 19,8±3,5              | 25,4±3,4           | 26,6±3,3              |
| CD3+-лимфоциты  | $10^9/\text{л}$   | 2,8±0,4                | 2,2±0,3               | 1,9±0,2            | 2,0±0,3               |
|                 | %                 | 53,8±2,6               | 50,6±2,5              | 55,4±1,4           | 64,7±1,21             |
| CD4+-лимфоциты  | $10^9/\text{л}$   | 1,5±0,1                | 1,1±0,15 <sup>1</sup> | 1,1±0,2            | 1,3±0,2               |
|                 | %                 | 32,1±1,0               | 27,8±0,91             | 32,8±1,7           | 38,2±0,91             |
| CD8+-лимфоциты  | Юл                | 0,9±0,1                | 0,6±0, <sup>1</sup>   | 0,6±0,1            | 0,8±0,171             |
|                 | %                 | 22,0±1,1               | 20,5±1,1              | 23,5±1,1           | 26,2±0,81             |
| CD20+-лимфоциты | $10^9/\text{л}$   | 0,6±0,18               | 0,5±0,13              | 0,5±0,11           | 0,5±0,1               |
|                 | %                 | 16,0±0,9               | 14,3±0,9              | 17,0±1,7           | 20,6±1,1 <sup>1</sup> |
| CD16+-лимфоциты | $10^9/\text{л}$   | 0,4±0,08               | 0,5±0,1               | 0,3±0,06           | 0,4±0,08              |
|                 | %                 | 12,0±2,9               | 11,0±2,0              | 12,4±1,1           | 16,9±1,21             |
| CD25+-лимфоциты | Юл                | 0,3±0,03               | 0,24±0,01             | 0,6±0,07           | 0,8±0,071             |
|                 | %                 | 14,9±1,3               | 14,0±1,0              | 14,4±1,1           | 13,9±1,2              |
| CD4+/CD8+       |                   | 1,51                   | 1,37                  | 1,64               | 1,46                  |

<sup>1</sup> Разница между показателями до и после лечения статистически значима.

биохимических и гематологических лабораторных показателей зарегистрировано не было (табл. 3).

Собственный эффект тинростима, оцененный по формуле А.М. Земскова [3], составил в 1-й и 2-й опытных группах соответственно: для CD3+-лимфоцитов — 23 и 30%, для CD4+-лимфоцитов — 26 и 32%, для CD8+-лимфоцитов — 5 и 25%, для фагоцитарного показателя нейтрофилов — 16 и 17%, для фагоцитарного числа нейтрофилов — 22 и 58%.

Приведенные материалы позволяют считать, что наиболее информативными иммунологическими маркерами инфекционно-воспалительных осложнений операционных вмешательств у онкогинекологических больных являются относительное содержание CD4+-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя нейтрофилов, позволяющие мониторировать течение и тяжесть этих заболеваний, а также оценивать эффективность тинростима в лечебных и профилактических мероприятиях.

#### Литература

1. Берман В.М., Славская Е.М. // Журн. микробиол. — 1965. - №3. - С. 8-13.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. // РМЖ. - 2003. - Т. 11, №18. - С. 15-19.
3. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. — М.: Наука. — 1994.
4. Лихованцева, В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф. // Иммунология. - 2001. - №2. - С. 25-26.

5. Тоголян А.А. // Иммунология. — 1999. — № 12. — С. 75-108.
6. Тугуз А.Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкогинекологических больных : автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 2002.
7. Manchini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. // Immunochimistry. - 1965. - Vol. 2, No. 3. - P. 235-254.
8. Nowak M., Szpakowsky V., Malinowski A. et al. Serum cytokines in patients with ovarian cysts // Gynecol. Pol. — 2001. - Vol. 72, No. 12A. - P. 1444-1448.

Поступила в редакцию 16.06.06.

#### USE OF TINROSTIM FOR CORRECTION OF IMMUNE CHANGES AT ONCO-GYNECOLOGY PATIENTS WITH SURGICAL COMPLICATIONS

T.S. Zaporozhets, T.L. Gritsyuk, N.N. Besednova

Scientific Center of Epidemiology and microbiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Regional Marine oncological clinic (Vladivostok)

Summary — The materials proving expediency of use of biologically active additive «Tinrostim» at a stage of preoperative care and in case of development of postoperative complications at onco-gynecologic patients for prophylaxis and correction of immune system changes are shown. The most informative are determined immune markers of postoperative complications allowing monitoring the severity of complications (level of CD4+-lymphocytes, phagocytes parameter and phagocytes number of neutrophils) and to estimate the efficiency tinrostim in treatment and prophylaxis.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 71-73.