

УДК 616.65-006.6-097 (575.2) (04)

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А.Н. Бедняков* – аспирант

*А.Т. Токтомушев* – докт. мед. наук

*З.П. Камарли* – докт. мед. наук, проф.

---

In the paper indexes of immune system of patients and a question how a special treatment influences immune status of 16 patients at the age of 55 to 82 who display cancer of the prostate for the first time is investigated. It is established, that most patients with cancer of the prostate are tended to reduction of both common quantity of lymphocytes and their T-population, as well as subpopulation of helpers reduction of quantity of B-lymphocytes and rise of circulating immune sets. The special treatment provides additional immunosuppressing effect.

**Актуальность.** Рак предстательной железы (РПЖ) является большой социальной и медицинской проблемой. В настоящее время это заболевание занимает 2–3-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужского населения России и стран СНГ, а в США и ряде стран Европы (Германия, Швеция и др.) – 1–2-е.

При лечении больных со злокачественными новообразованиями, в том числе и РПЖ, применяют наиболее агрессивные виды терапии, и в частности иммунодепрессию, которая нередко является серьезным побочным действием специфического лечения, поскольку может усугублять уже имеющиеся нарушения иммунной системы, вызванные самим опухолевым ростом.

В терапии рака предстательной железы в настоящее время используются практически все методы специфического воздействия, применяемые в онкологии – хирургический, лучевой, гормональный, лекарственный. Выбор метода лечения зависит, в первую очередь, от распространенности опухолевого процесса.

Лечебные мероприятия позволяют рассчитывать на достижение благоприятных результатов в лечении больных РПЖ, однако важное значение приобретает изучение влия-

ния данных методов терапии на состояние иммунной системы, поскольку она контролирует опухолевый рост и прогнозирует заболевание.

Определение и оценка состояния иммунного гомеостаза у больных РПЖ представляет особый интерес, особенно при контроле за эффективностью проводимого лечения и для разработки методов иммунотерапии [5, 8, 9]. Существуют немногочисленные исследования по изучению иммунного статуса при РПЖ, в которых указывается на изменения ряда иммунологических показателей [1, 2, 4, 5]. Однако данные об изменении показателей иммунного статуса у больных РПЖ в указанных работах противоречивы.

Цель исследования – изучение изменений и определение влияния проводимой терапии на иммунный статус больных раком предстательной железы.

**Материал и методы.** Иммунный статус исследовали у 16 больных, у которых впервые выявлен рак предстательной железы в возрасте 55–82 года, у 15 (93,75%) больных в возрасте 60 лет и старше. Локализованную стадию заболевания имели 2 (12,5%) больных, местнораспространенную – 14 (87,5%) (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение больных РПЖ по возрастным группам и стадиям заболевания

Стадия заболевания	Возраст, лет			Всего	
	50–59	60–69	70 и старше	абс.	%
T2N <sub>x-0</sub> M0	---	2	---	2	12,5
T3N <sub>x-0</sub> M0	1	7	6	14	87,5
Итого	1	9	6	16	100

У всех 16 больных диагноз подтвержден морфологически, у 14 (87,5%) гистологически обнаружена аденокарцинома различной степени дифференцировки, у одного (6,25%) пациента выявлена аденокарцинома с участками криброзного строения и у одного (6,25%) – мелкоацинарный рак (табл. 2).

Таблица 2  
Распределение больных РПЖ в зависимости от гистологической формы опухоли и стадии заболевания

Гистологическая форма опухоли	Стадия заболевания		Всего	
	T2N <sub>x-0</sub> M0	T3N <sub>x-0</sub> M0	абс.	%
Мелкоацинарная аденокарцинома G <sub>1</sub> G <sub>2</sub> G <sub>3</sub>	–	1	1	6,25
	1	6	7	43,75
	–	3	3	18,75
Крупноацинарная аденокарцинома G <sub>2</sub>	1	2	3	18,75
Мелкоацинарный рак G <sub>3</sub>	–	1	1	6,25
Мелкоацинарная аденокарцинома G <sub>2</sub> с участками криброзного строения	–	1	1	6,25
Итого	2	14	16	100,0

Лечение больных раком предстательной железы включало радикальную простатэктомию, гормонотерапию (в том числе 4 больным с целью андрогенной блокады произведена двухсторонняя орхэктомия), полихимиотерапию, радикальный курс дистанционной лучевой терапии. Распределение больных в зависимости от метода лечения представлено в табл. 3. Из табл. 3 видно, что

большая часть больных – 12 (75%) – получили комбинированное и комплексное лечение.

Исследование иммунного статуса у всех больных проводилось до начала и после специализированного лечения; определяли общее количество лейкоцитов в крови, процентное и абсолютное количество лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов (индукторы/хелперы, киллеры/супрессоры) и В-лимфоцитов, а также содержание циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов А, М, G и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Таблица 3  
Распределение больных РПЖ в зависимости от метода лечения и стадии заболевания

Метод лечения	Стадия заболевания		Всего	
	T2N <sub>x-0</sub> M0	T3N <sub>x-0</sub> M0	абс.	%
Радикальная простатэктомия	–	1	1	6,25
Гормонотерапия	–	3	3	18,75
Лучевая терапия в сочетании с гормонохимиотерапией	–	1	1	6,25
Лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией	2	8	10	62,5
Гормонохимиотерапия	–	1	1	6,25
Всего	2	14	16	100,0

В качестве контрольной группы служили данные аналогичных исследований, проведенных у здоровых мужчин-доноров, и средние нормальные значения некоторых показателей иммунного статуса у мужчин соответствующего возраста [3, 4, 6].

Изучение иммунного статуса основано на унифицированной методике определения основных показателей иммунного ответа (микрометод Китаева 1987) [7]. В периферической крови определяли абсолютное количество общего пула лимфоцитов по стандартной методике определения лейкоцитов и лейкоформулы. Процентное и абсолютное количество субпопуляций Т- и В-лимфоцитов оценивали по тестам розеткообразования. Данные методы основаны на взаимодействии мембранных рецепторов Т-лимфоцитов с эритроцитами барана, а В-лимфоцитов с эритроцитами мыши, что визуально определяется при микроскопировании в

виде «розеток». Методика определения субпопуляций Т-лимфоцитов (индукторы/хелперы, киллеры/супрессоры) включала в себя тест с теофилином, который основан на различной реакции на теофилин (киллеры/супрессоры – теофилинчувствительные, индукторы/хелперы – теофилинрезистентные) и отражает суть иммунорегуляторных отношений (ИРИ). Показатели аутоиммунного ответа получали с помощью методики связывания аутоиммунных эритроцитов с лимфоцитами крови, определения содержания циркулирующих иммунных комплексов (метод осаждения ЦИКов в полиэтиленгликоле 3%, 7% и 10%) и определения ревматоидного фактора. Неспецифическую систему резистентности организма оценивали по показателю фагоцитарной активности нейтрофилов поглощать частицы латекса (ФАН). Гуморальное звено определяли по содержанию иммуноглобулинов А, М и G – методом Манчини.

Статистическую обработку данных проводили с использованием математических методов анализа и определения средних величин; их достоверность определяли вычислением t-критерия Стьюдента и коэффициента вероятности ошибки P с помощью операционной системы Ministat. Размер достоверности: при 95% – P<0,05 (t=2); при P<0,01 (t=2,5); при P<0,001 (t=3).

**Результаты.** Определение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов у больных РПЖ до лечения выявило наличие умеренного лейкоцитоза у 6 (37,5%) больных (P<0,001), а также лимфопении у 8 (50%) (табл. 4). При исследовании Т-клеточного звена иммунитета наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов у 9 (56,25%) пациентов за счет Т-хелперной субпопуляции (P<0,01), а также иммунорегуляторного индекса в 7 (43,75%) случаях по сравнению с нормой (различия не достоверны). При анализе показателей гуморального иммунитета было выявлено снижение В-лимфоцитов у 9 (56,25%) пациентов (различия не достоверны). У 14 (87,5%) обследованных обнаружено достоверное увеличение в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (P<0,01). Нарушений в концентрации иммуноглобулинов не выявлено. Изменения гуморального иммунитета на фоне отсутствия у этих больных выраженных проявлений инфекции может быть свидетельством высокой активности иммунопатологического процесса, связанного с развитием и прогрессированием основного заболевания. Анализ функциональной активности нейтрофилов выявил снижение их поглотительной способности у 7 (43,75%) пациентов, хотя у такого же количества больных она была в пределах нормы.

Таблица 4

Иммунологические показатели больных РПЖ до лечения, M ± m

Показатель	Больные до лечения	Контрольная группа	Достоверность, t
Лейкоциты, тыс./мл	11,4±0,9	6,5±0,6	4,5
Лимфоциты, %	35,0±3,5	37,5±0,08	0,7
Т-лимфоциты, %	53,0±2,8	62,8±1,4	3,2
Т-хелперы, %	38,5±2,8	37,4±2,4	0,3
Т-супрессоры, %	11,8±2,9	11,8±1,6	0,0
Индекс хелперы/супрессоры	2,66±0,6	3,6±0,4	1,3
В-лимфоциты, %	25,9±2,9	20,4±1,3	1,7
Фагоцитарный индекс	60,3±2,9	57,2±1,7	0,9
ЦИК, Опт. ед.	137,9±9,4	108,0±5,6	2,7
Ig A, г/л	1,7±0,2	2,3±0,5	1,2
Ig M, г/л	1,3±0,2	1,3±0,5	0,0
Ig G, г/л	11,5±0,9	12,7±2,8	0,4

Таблица 5

Иммунологические показатели больных РПЖ после лечения, M ± m

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность, t
Лейкоциты, тыс/мл	11,4±0,9	6,3±0,7	4,6
Лимфоциты, %	35,0±3,5	31,6±2,7	0,8
Т-лимфоциты, %	53,0±2,8	52,4±3,8	0,1
Т-хелперы, %	38,5±2,8	36,9±2,7	0,4
Т-супрессоры, %	11,8±2,9	16,2±2,2	1,2
Индекс хелперы/супрессоры	2,66±0,6	1,9±0,4	1,1
В-лимфоциты, %	25,9±2,9	30,9±2,3	1,4
Фагоцитарный индекс	60,3±2,9	55,1±3,6	1,1
ЦИК, Опт. ед.	137,9±9,4	132,6±7,5	0,4
Ig A, г/л	1,7±0,2	1,9±0,2	0,6
Ig M, г/л	1,3±0,2	1,2±0,1	0,5
Ig G, г/л	11,5±0,9	10,4±0,6	1,0

После проведенного сплечения практически у всех больных наблюдается статистически достоверное выраженное уменьшение количества лейкоцитов по сравнению с исходными показателями ( $P < 0,001$ ) (табл. 5). Также отмечено снижение как общего количества лимфоцитов, так и Т-лимфоцитов за счет хелперной субпопуляции, однако эти изменения были не достоверны. Наблюдается тенденция к снижению индекса хелперы/супрессоры за счет увеличения супрессоров (различия не достоверны). Со стороны гуморального звена определяется увеличение В-лимфоцитов по сравнению с показателями до лечения, но увеличение не было достоверным. Значимых изменений со стороны иммуноглобулинов А, М, G и ЦИКов после лечения не выявлено.

Таким образом, у больных раком предстательной железы снижается как общее количество лимфоцитов, так и их Т-популяции и хелперной субпопуляции. Отмечаются изменения гуморального звена иммунитета: снижение В-лимфоцитов и повышение циркулирующих иммунных комплексов. При проведении сплечения имеется тенденция к существенному снижению количества лейкоцитов, лимфоцитов и их Т-популяции.

#### Выводы

1. У больных РПЖ отмечается лимфопения, которая затрагивает в основном Т-популяцию лимфоцитов и их хелперную субпопуляцию.
2. Лечение больных РПЖ оказывает дополнительное иммунодепрессивное действие.

3. Изменения в иммунном статусе больных РПЖ, связанные как с основным заболеванием, так и с агрессивностью лечения, позволяют рекомендовать этим больным назначение иммуномодулирующих препаратов.

#### Литература

1. Баймахашева А.Н. // Съезд онкологов и радиологов Казахстана, 3-й. – Алматы, 1994. – С. 102–103.
2. Ившина А.В., Жумагазин Ж.Д., Заботина Т.Н. и др. // Урология и нефрология. – 1995. – № 6. – С.36–38.
3. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. // Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2002. – С.651.
4. Пантелева Е.С., Свиридова Т.В., Неприна Г.С. и др. // Урология и нефрология. – 1996. – № 1. – С.28–31.
5. Савинов В.А., Емец В.И., Шкурко В.И. // Иммунология. – 1984. – № 6. – С.64–67.
6. Соколов Е.И., Глан П.В., Гришина Т.И. и др. // Клиническая иммунология. – М., 1998. – С. 272.
7. Тохтабаев А.Т., Гончаров А.Г., Тоголян А.А. и др. Комплекс тестов для оценки иммунного статуса при массовых обследованиях. Методические рекомендации /Под ред. проф. М.И. Китаева. – Фрунзе, 1987.
8. Ярилин А.А. // Клеточные факторы регуляции иммуногенеза. – 1988. – С. 24 – 29.
9. Guinan P., Ray P., Show M. // Clin. Exp. Immunol. – 1987. – Vol. 70. – P 440–448.