
**ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО
II—III СТАДИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГАЛАВИТ**

**Л.З. Вельшер, З.Р. Габуня, Л.И. Коробкова,
Д.А. Платонов, Г.П. Генс**

Кафедра онкологии и лучевой терапии
МГМСУ

ул. Десятская, 20/1, Москва, Россия, 127473

Т.И. Гришина

Кафедра клинической иммунологии
МГМСУ

ул. Десятская, 20/1, Москва, Россия, 127473

**А.Б. Германов, М.Ю. Бяхов,
В.М. Аргун, А.Г. Бубненко**

НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»
ул. Будайская, 2, Москва, Россия

В статье представлены результаты иммунологического обследования 61-го больного немелкоклеточным раком легкого II—III стадии. Показано, что на фоне иммуномодулирующей терапии происходит восстановление основных звеньев иммунитета.

В России рак легкого занимает первое место в заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (15%) и смертности от них (21%). В настоящее время единственным радикальным методом лечения немелкоклеточного рака легкого II—III стадии остается хирургический. Накопленные многочисленные данные свидетельствуют о том, что одним из важных факторов, определяющих высокий риск развития рака легкого, является иммуносупрессия [5].

Иммуномодулятор Галавит, представляющий собой натриевую соль аминокислоты, зарегистрирован в 1997 г. [6] как противовоспалительное средство с иммуномодулирующими свойствами (регистрационный номер 97/91/3; сертификат соответствия 31-042-2240). Он разработан в ММА им. И.М. Сеченова и ЗАО ЦСМ «Медикор». При доклиническом исследовании отмечена его способность не только усиливать противоопухолевый иммунитет путем повышения и/или восстановления эффекторного механизма, опосредованного через презентативную функцию макрофагов, регуляцию синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-2 (ИЛ-2), НК-клеток и др., но и модифицировать другие аспекты взаимоотношений организма и опухоли.

Первые исследования выявили способность Галавита изменять скорость синтеза макромолекул в макрофагах РНК, ДНК и белка [3, 4].

Препарат проявляет свою противовоспалительную активность вследствие способности обратимо (на 6—8 часов) ингибировать синтез гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов ФНО и ИЛ-1 или стимулировать их при исходной недостаточности [1, 7, 2]. При этом он способен восстановить угнетенную фагоцитарную функцию макрофагов и нейтрофилов и, следовательно, противоинфекционную защиту. Одновременно восстанавливается антигенпредставляющая функция макрофагов, активизируются процессы репарации поврежденных тканей, купируются симптомы интоксикации, восстанавливается адекватное функционирование иммунной системы.

Весьма важным, на наш взгляд, является выраженное противовоспалительное действие Галавита. В отличие от кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, Галавит не только не оказывает повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт, но напротив, обладает противоязвенными свойствами. Препарат также обладает выраженными антиоксидантными свойствами даже в условиях оксидантного стресса [8].

Материалы и методы. В настоящей работе проведен анализ наблюдения и лечения 61-го больного с первично-установленным до хирургического лечения диагнозом «немелкоклеточный рак легкого, стадия IA-IIIА, T1-3N0-2M0». Исследование было спланировано и проведено методом рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования.

Все больные методом рандомизации были разделены на две группы.

Рандомизация проводилась по году рождения: больные с четным годом рождения составляли первую группу и получали препарат серии № 1, больные с нечетным годом рождения составляли вторую группу и получали препарат серии № 2.

Препараты обеих серий поставлялись в виде белого кристаллического порошка во флаконах по 100 мг, которые разводили водой для инъекций непосредственно перед введением в количестве 3 мл, и вводили в виде внутримышечных инъекций. Препарат применяли в дозе 100 мг внутримышечно в течение 3 дней до хирургического вмешательства, включая день операции, в течение 2 дней после операции и далее, каждые 3 дня до 51 суток после операции. Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1

**Дизайн двойного слепого плацебо-контролируемого исследования
«Применение иммуномодулятора Галавит у больных II—III стадией
немелкоклеточного рака легкого»**

Препарат	День введения																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Галавит или плацебо	•	•	●	•	•			•			•			•			•
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Галавит или плацебо			•			•			•			•			•		
	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
Галавит или плацебо	•			•			•			•			•			•	

Примечание: ● — день операции; • — день введения Галавита или плацебо.

Названные нами по номерам группы больных — группа № 1 и группа № 2 в дальнейшем будут называться группа Галавита (основная) и группа плацебо (контрольная) соответственно.

Представленные группы больных были примерно идентичны как по возрасту, так и по объему перенесенных хирургических вмешательств.

Результаты исследования и их обсуждение. В данном исследовании иммунный статус пациентов в обеих группах оценивался до начала введения препаратов, на 1-е и 51-е сутки после операции. Сравнительному анализу подвергались абсолютное и относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR-лимфоцитов, а также содержание IgA, IgM, IgG-иммуноглобулинов.

Анализ результатов иммунологического исследования у всех пациентов перед началом лечения выявил снижение относительного содержания CD3, CD4, CD8, CD20 лимфоцитов, CD16 клеток и HLA-DR-лимфоцитов.

В основной группе пациентов, получавших Галавит, непосредственно перед операцией, абсолютное содержание лимфоцитов в среднем составило $2400 \pm \pm 190$ кл/мкл крови, что не отличалось от средних значений показателей больных контрольной группы (2100 ± 180 кл/мкл крови). Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов представлено в табл. 2.

Таблица 2

Изменения субпопуляции лимфоцитов у пациентов основной группы, получавших Галавит, в разные сроки лечения

Показатель	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR
Норма	60—75	35—46	25—30	10—20	5—15	7—15
До лечения	$50,4 \pm 4,1$	$41,2 \pm 3,5$	$14,5 \pm 3,9$	$6,5 \pm 3,8$	$2,9 \pm 3,8$	$5,4 \pm 3,7$
1-й день после операции	$51,2 \pm 3,7$	$38,7 \pm 3,8$	$13,1 \pm 3,7$	$7,7 \pm 3,7$	$3,4 \pm 3,7$	$5,1 \pm 3,9$
51-й день после операции	$61,3 \pm 3,9^*$	$36,7 \pm 3,8$	$18,7 \pm 4,0$	$12,3 \pm 4,0^*$	$5,7 \pm 3,3^*$	$10,1 \pm 3,3^*$

Примечание: * ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения.

На первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов основной группы, получавших Галавит, как и в группе, получавших плацебо, наблюдали отсутствие существенных изменений в соотношении фенотипов клеток по сравнению с исходными данными.

При последующем исследовании иммунного статуса на 51-е сутки после оперативного вмешательства были выявлены существенные изменения. Так, зарегистрировано значительное увеличение относительного и абсолютного содержания NK-клеток (CD16) и нормализация других субпопуляций лимфоцитов в среднем по группе (табл. 2). Нормализация показателей отмечена у большинства больных данной группы: CD3 у 28 больных (90,3%); CD4 у 25 больных (80,6%); CD8 у 17 больных (54,8%); CD16 у 14 больных (45,2%); CD20 у 19 больных (61,3%); HLA-DR у 20 больных (64,5%).

При оценке уровня сывороточных иммуноглобулинов до операции у пациентов основной группы при применении Галавита выявлено увеличение содержания IgA, содержание же IgM и IgG было снижено (табл. 3). На первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов основной группы, получавших Галавит, содержание IgA оставалось повышенным и составляло 332 ± 10 , содержание IgM и IgG продолжало оставаться ниже нормы: 122 ± 13 и 126 ± 11 соответственно.

Таблица 3

Изменения в иммунном статусе у пациентов основной группы, получавших Галавит, в разные сроки лечения

Показатель	IgA	IgM	IgG
Норма	110—120	150—160	140—150
До лечения	340 ± 12	126 ± 14	134 ± 12
1-й день после операции	332 ± 10	122 ± 13	126 ± 11
51-й день после операции	121 ± 12*	141 ± 15	143 ± 15

Примечание: * ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения

В дальнейшем, на 51-е сутки после хирургического лечения, отмечали нормализацию содержания всех трех классов сывороточных иммуноглобулинов: IgA у 25 больных (80,6%); IgM у 28 больных (90,3%); IgG у 26 больных (83,9%).

У пациентов контрольной группы, получавших плацебо, непосредственно перед операцией абсолютное содержание лимфоцитов составило 2100 ± 180 кл/мкл крови. Относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR лимфоцитов в крови представлены в табл. 4.

Таблица 4

Изменения субпопуляции лимфоцитов у пациентов контрольной группы, получавших плацебо, в разные сроки лечения

Показатель	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR
Норма	60—75	35—46	25—30	10—20	5—15	7—15
До лечения	51,3 ± 3,7	40,8 ± 3,4	14,1 ± 3,8	5,4 ± 3,6	2,8 ± 3,7	5,2 ± 3,5
1-й день после операции	50,5 ± 4,0	39,9 ± 4,0	12,3 ± 4,1	5,2 ± 3,5	2,9 ± 3,8	4,8 ± 4,0
51-й день после операции	55,6 ± 3,8	32,1 ± 3,5	14,5 ± 3,9	8,2 ± 3,7	4,1 ± 4,0	8,1 ± 3,5

Примечание: * ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения.

В первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов контрольной группы, получавших плацебо, как и основной группы, получавших Галавит, наблюдали увеличение дефицита относительного содержания HLA-DR и CD20, CD4 лимфоцитов. При сравнении полученных данных с показателями иммунограмм, полученных на 51-е сутки после хирургического лечения, достоверных различий средних величин значений абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов у больных контрольной группы по сравнению с результатами первых суток выявлено не было, что отражено в представленных данных табл. 4. При проведении индивидуального анализа результатов больных отмечена нормализация показателей лишь у части больных данной группы: CD3 у 6 больных (20%); CD4 у 9 больных (30%); CD8 у 9 больных (30%); CD16 у 7 больных (23,3%); CD20 у 11 больных (36,6%); HLA-DR у 18 больных (60%). При анализе содержания сывороточных иммуноглобулинов до операции у пациентов контрольной группы, получавших плацебо, также как и в основной группе, получавшей Галавит, отмечено значительное увеличение IgA, незначительное увеличение IgG и снижение IgM по отношению к норме (табл. 5).

При анализе изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов в первые сутки после оперативного вмешательства достоверных различий выявлено не было по сравнению с предыдущим наблюдением в данной группе пациентов.

Таблица 5

Изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов у пациентов контрольной группы, получавших плацебо в разные сроки лечения

Показатель	IgA	IgM	IgG
Норма	110—120	150—160	140—150
До лечения	351 ± 11	130 ± 13	152 ± 15
1-й день после операции	326 ± 9	115 ± 12	159 ± 14
51-й день после операции	243 ± 12*	122 ± 14	142 ± 14

Примечание: * ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения.

На 51-е сутки после хирургического лечения отмечено достоверное снижение среднегрупповых показателей IgA до 243 ± 12 ($p \leq 0,05$), содержание же IgM по сравнению с предыдущей иммунограммой, равно как и содержание IgG, достоверно не изменилось. Однако у небольшого числа пациентов отмечена нормализация показателей: IgA у 3 больных (10%); IgM у 6 больных (20%); IgG у 18 больных (60%).

Сравнение изменений показателей иммунного статуса у больных разных групп на 51-й день после операции представлено в табл. 6.

Таблица 6

Число случаев нормализации показателей иммунного статуса на 51-й день после операции

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	число случаев	%	число случаев	%
CD3	28	90,3	6	20
CD4	25	80,6	9	30
CD8	17	54,8	9	30
CD16	14	45,2	7	23,3
CD20	19	61,3	11	36,6
HLA- DR	20	64,5	18	60
IgA	25	80,6	3	10
IgM	28	90,3	6	20
IgG	26	83,9	18	60

Заключение.

Таким образом, применение иммуномодулятора Галавит у больных II—III стадией немелкоклеточного рака легкого на фоне стандартной терапии сопровождается коррекцией иммунного статуса к концу курса лечения. В основной группе на 51-е сутки после операции отмечена нормализация показателей CD3, CD4, IgA, IgM, IgG у более чем 80% больных, нормализация показателей CD8, CD20, HLA-DR — у более чем 50% больных. Нормализация показателей CD16 отмечена у 45,2% больных. В контрольной группе на 51-е сутки после операции у 60% больных отмечена нормализация IgG и HLA-DR, по остальным сравниваемым показателям нормализация отмечена менее чем у 50% больных.

Следовательно, при применении иммуномодулятора Галавит у больных немелкоклеточным раком легкого II—III стадии отмечено улучшение иммунного статуса.

Препарат хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов, не токсичен.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Абелев Г.И.* Моноклональные антитела // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — № 1. — С. 16—20.
- [2] *Дейчман Г.И.* Современные концепции иммунодиагностических взаимоотношений опухоли и организма. В кн.: Гольштейн В.И. (ред.). Опухолевый рост как проблема биологии развития. — М.: Наука. — С. 208—230.
- [3] *Донцов В.И., Подколзин А.А.* Галавит — новый иммуномодулятор с биостимулирующим эффектом // Профилактика старения. Ежегодник Национального геронтологического центра, 2001.
- [4] *Петров В.Н., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Медведева З.Г.* Влияние Галавита на уровень хемотропной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 417.
- [5] *Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И.* Клиническая онкопульмонология. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — С. 13.
- [6] *Herberman R.B., Mercer D.W.* (eds). (1990) Immunodiagnosis of Cancer. 2nd. ed. Marcel Dekker, Inc. N.Y., Basel, Hong Kong.
- [7] *Valera D.A.* Immunotoxins: will their clinical promise be fulfilled? // Blood. — 1994. — Vol. 83. — N 2. — P. 309—317.
- [8] *Jiang Y., Scofield V.L., Yan M., Qiang W. et al.* // J. of Virology. — May 2006. — P. 4557—4569.

THE EVALUATION OF IMMUNOLOGICAL STATE OF PATIENT WITH STAGE II—III NON-SMALL CELL CANCER OF THE LUNG TREATED BY IMMUNOMODULATOR GALAVIT

**L.Z. Velsher, Z.R. Gabunia, L.I. Korobkova,
D.A. Platonov, G.P. Gens**

Department of oncology and radiation therapy
Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, Russia, 127473

T.I. Grishina

Department of clinical immunology
Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, Russia, 127473

**A.B. Germanov, M.U. Bjahov,
V.M. Argun, A.G. Bubnenkov**
Semashko Central Clinical Hospital «RZD»
Budajskaya str., 2, Moscow, Russia, 129128

The article presents the results of a clinicoimmunological examination of 61 patients with stage II—III non-small cell cancer of the lung. It has been shown that in the presence of immunomodulating therapy all links of the immunity are being recovered.

Key words: galavit, non-small cell cancer of the lung, immunology, oncology.