

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ УРОВНЯ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ВЕРХНЕШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

С. П. Бажанов — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **В. Ю. Ульянов** — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **И. А. Норкин** — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, директор института, профессор, доктор медицинских наук; **Д. А. Гуляев** — ФГБУ Российский НИИХИ им. проф. А. Л. Поленова Минздрава России, нейрохирургическое отделение № 2, старший научный сотрудник, доктор медицинских наук.

CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS AT LEVEL OF CRANIOVERTEBRAL JUNCTION AND UPPER CERVICAL SPINE

S. P. Bazhanov — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **V. Yu. Ulyanov** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **I. A. Norkin** — Director of Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Professor, Doctor of Medical Science; **D. A. Gulyaev** — Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery n.a. Professor A. L. Polenov, Neurosurgery Ward №2, Senior Research Assistant, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 30.10.2012 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Бажанов С. П., Ульянов В. Ю., Норкин И. А., Гуляев Д. А. Коррекция иммунологических нарушений у больных со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального отдела позвоночника // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 295–301.

Цель: изучение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных со злокачественными опухолями уровня верхнешейного отдела позвоночника. **Материал и методы.** Объектом исследования стали 22 больных со злокачественными опухолями области краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника. Для оценки функционирования иммунной системы применялись методы иммунофенотипирования популяционной и субпопуляционной принадлежности лимфоцитов периферической крови. Параметры цитокинового статуса и функциональная (цитотоксическая) активность НК-клеток исследовались с помощью иммуноферментных методов. Все показатели в целях большей объективизации данных представлялись в абсолютных и относительных величинах. Во всех случаях проводилась адъювантная терапия. **Результаты.** Применение средств для коррекции клеточного звена иммунитета ведет к увеличению содержания CD3+ (Т-лимфоцитов) и CD3+CD8+ (Т-киллеров). Уровень цитокинов в изучаемых группах в динамике достоверно не изменяется. Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности НК-клеток в первой группе после проведения комплексного лечения более высокая, чем до лечения. Показатель цитотоксической (функциональной) активности НК-клеток во второй изучаемой группе после проведения комплексного лечения ниже, чем до лечения. **Заключение.** Применение иммуностропной терапии на фоне комплексного лечения позволяет позитивно влиять на показатели иммунного статуса.

Ключевые слова: позвоночник, злокачественные опухоли, иммунитет.

Bazhanov S. P., Ulyanov V. Yu., Norkin I. A., Gulyaev D. A. Correction of immune disorders in patients with malignant tumors at level of craniovertebral junction and upper cervical spine // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 295–301.

Objective: To study the cellular and humoral immunity in patients with malignant tumors of the upper cervical spine. **Material and methods:** The study included 22 patients with malignant tumors of the craniovertebral junction and upper cervical spine. To assess the function of the immune system the methods of population and subpopulation immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes have been applied. Cytokine parameters and functional status (cytotoxic) activity of NK-cells have been studied using immunoferrmental methods. The indices have been presented in absolute and relative terms. All the patients have been subjected to the adjuvant therapy. **Results:** Correction of cellular immunity has led to significant increase in CD3 + (T-lymphocytes) and CD3 + CD8 + (T-killers). Cytokine levels in the groups studied in the dynamics have not been significantly altered. The changes of cytotoxic (functional) activity of NK-cells in the first group after the combined treatment have been considered to be higher than before the treatment. Cytotoxic index of (functional) activity of NK-cells in the second group under the study after the combined treatment has been determined to be lower than before the treatment. **Conclusion:** It has been found out that the application of complex treatment accompanied by immunotropic therapy may positively influence the immune status.

Key words: spine, malignant tumors, immunity.

Введение. «Отсутствие решающих успехов в области терапии и профилактики рака вызывает в по-

следние годы как среди общественности, так и среди ученых глубокое разочарование, нередко переходящее в чрезмерный пессимизм и даже отчаяние...» — эти слова выдающегося ученого Джона Хиггинсона, директора «Международного агентства по изучению рака», произнесенные в 1968 г., сегодня звучат так же

Ответственный автор — Ульянов Владимир Юрьевич
Адрес: 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148.
Тел. 8 (8452) — 39-31-91.
E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com.

правдиво, как и более сорока лет назад. Несмотря на значительный прогресс медицины, на земном шаре ежегодно от злокачественных опухолей умирают около 7 млн человек и регистрируется свыше 10 млн новых случаев рака [1, 2]. В промышленно развитых странах онкологические заболевания среди причин смерти прочно удерживают второе место, уступая только сердечно-сосудистой патологии [3, 4].

Несмотря на полярность мнений о происхождении злокачественных новообразований, все исследователи сходятся в том, что одним из основных факторов, приводящих к развитию опухолей, является то или иное нарушение со стороны иммунной системы [5–7]. В связи с этим при комплексной терапии неопластических процессов большое внимание уделяется коррекции структурно-функциональных нарушений иммунитета и специфической активации противоопухолевых механизмов [8–11].

Ведущую роль в осуществлении противоопухолевой защиты играют реакции клеточного иммунитета, опосредуемые естественными киллерными клетками (врожденный иммунитет) и антигенспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами (приобретенный иммунитет) [12, 13]. Источниками естественных киллерных клеток могут быть натуральные киллерные клетки, а также CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, которые после активации интерлейкином-2 или цитокинами (ИЛ-1, ИФН- γ , ГМ-КСФ) приобретают способность лизировать опухолевые клетки. Действие естественных киллерных клеток неспецифично и не требует предшествующей сенсбилизации [14]. Многими исследователями установлено, что у больных со злокачественными опухолями отмечается снижение субпопуляций CD3+, CD4+, CD16+, CD3+CD8+ лимфоцитов, при этом не выявлено какой-либо корреляции между степенью анаплазии опухоли и параметрами иммунологического статуса [15]. У онкологических больных в целом снижена реактивность иммунной системы, причем неадекватность и неэффективность опухоль-специфического иммунного ответа развивается на фоне субкомпенсированного состояния иммунной системы, преимущественно за счет Т-клеточного иммунодефицита, который, возможно, является вторичным, так как опухолевые клетки непосредственно обладают иммунодепрессивным действием [16]. Кроме этого, лимфоциты периферической крови проявляют дефекты в экспрессии IL-2 и рецептора IL-2, что обнаруживается после стимуляции *in vitro* [10, 17]. Следовательно, при злокачественных опухолях происходит значительное, по сравнению с доброкачественными опухолями, угнетение количественного состава Т-клеточных субпопуляций Т-лимфоцитов и угнетение процессов активации. Снижение естественной киллерной активности связано не только с уменьшением количества этих клеток в крови, но и со снижением их способности распознавать и связываться с опухолевыми клетками. Снижение функциональной активности НК-клеток имеет место в послеоперационном периоде, а также при продолженном росте опухоли [18].

Рядом авторов показано, что безуспешность саногенетических механизмов у больных со злокачественными опухолями определяется недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также нарушением иммунологического надзора против онкогенных вирусов или аномальных клеток. На этой основе определена стратегия лечения рака, заключающаяся в методе «комплементарной онкотерапии», который подразумевает взаи-

моусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов с учетом этиопатогенетической значимости каждого метода [2, 19]. Применение Левamisола, Т-активина, Зимозана в клинике на фоне химиотерапии продемонстрировало положительный эффект при использовании их между курсами полихимиотерапии. Указанные методы неспецифической противоопухолевой иммунотерапии удлиняли сроки ремиссии больных со злокачественными опухолями центральной нервной системы [20, 21]. В последние два десятилетия в качестве неспецифической активной иммунотерапии начали широко применять интерфероны (ИФН) для лечения онкологических больных [22, 23]. Показано, что ИФН, помимо своего прямого противоопухолевого действия, обладает направленным воздействием на иммунную систему, что позволяет отнести его к методам активной иммунотерапии. Уже через сутки после введения альфа-ИФН снижалось содержание супрессорных CD8+ лимфоцитов и повышалось количество CD4+ клеток. Помимо этого, интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным, иммуномодулирующим действием; последнее, как известно, реализуется за счет стимуляции функциональной активности НК-клеток, макрофагов; усиления экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости на лимфоидных клетках; усиления синтеза провоспалительных цитокинов [24, 25].

Таким образом, применение иммунотерапии у больных со злокачественными опухолями является чрезвычайно актуальным вопросом современной онкологии, его решение позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения.

Цель: изучить показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника на фоне применения неспецифической противоопухолевой иммунотерапии.

Материал и методы. Объектом исследования послужили 22 больных со злокачественными опухолями области краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника, находившиеся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России и в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Минздравсоцразвития России в период с 2010 по 2012 г.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст больного старше 17 лет; степень компенсации общего состояния пациента по шкале Karnofsky не менее 40 баллов; пациенту в указанный срок наблюдения выполняли хирургическое лечение; диагноз подтвержден гистологически; всем пациентам проводили адьювантную терапию; отсутствие у пациента синхронных и метасинхронных опухолей, а также отдаленных органных метастазов; отсутствие соматической патологии в стадии выраженной клинической декомпенсации, а также психических дисфункций, препятствующих адекватной оценке общего состояния больного.

Возраст больных находился в границах от 21 года до 76 лет. Средний возраст составил 50 лет ($M \pm 1,96$). В пределах выборки отмечается некоторое увеличение доли больных старшего возраста (коэффициент аппроксимации $R^2=0$), что связано как с улучшением диагностики данной патологии из-за рутинного

использования средств нейровизуализации, так и с увеличением среднего возраста в общей популяции.

Всем больным выполняли хирургические вмешательства, основанные на концепциях единого нейро-ортопедического и мультидисциплинарного подходов. Гистологический диагноз верифицировали при биопсийном исследовании операционного материала, в ряде случаев с дополнительным применением иммуногистохимических методов. Распределение больных по гистологическому строению опухолей представлено следующим образом: хордома — 6, хондросаркома — 4, плазмоцитома — 2, гигантоклеточная опухоль — 2, метастазы рака — 8. Следует отметить, что в случаях метастатического поражения уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника первичный очаг был верифицирован только у 5 пациентов. Репрезентативность групп обеспечивалась сопоставимостью обследованных лиц по полу и возрасту, уровню и структуре анамнестической заболеваемости, сходностью клинической картины основного заболевания, исходными параметрами лабораторных данных, сопоставимостью по гистологическому диагнозу. Численность выборки обследованных лиц позволяла получить статистически достоверные результаты.

Оценку первичного иммунного статуса проводили перед хирургическим вмешательством (за 2–3 дня) и в динамике на 10–12-й день после курса иммунотерапии на фоне применения других адъювантных методов лечения (химиотерапии либо радиотерапии). Гематологические исследования выполняли с использованием автоматических гематологических анализаторов «BECMAN — COULTER ACT diff» (Германия), «ABACUS» (Англия), «ARCUS» (Австрия) и включали количественное определение клеток, их морфологические характеристики. Аппаратное исследование крови дополняли визуальным определением количества лейкоцитов с помощью светового микроскопа в счетной камере Горяева. Морфологическое исследование лейкоцитов проводили в мазках крови, окрашенных по Романовскому — Гимзе с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Для оценки функционирования иммунной системы применяли методы выявления популяционной и субпопуляционной принадлежности лимфоцитов периферической крови, которые определяли методом иммунофенотипирования (микрелимфоцитотоксического теста). Все показатели в целях большей объективизации данных представлялись в абсолютных и относительных величинах. В исследовании определены как количественные, так и качественные параметры клеточных механизмов иммунной защиты: количество лимфоцитов и их субпопуляций: общее содержание лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+ CD16+CD56+ (ТНК-клетки), CD4+ (хелперы), CD3+CD8+ (киллеры), CD3– CD8+ (активированные НК-клетки), соотношение CD4/CD8, CD3– CD16+ (НК-клетки), CD19+ (В-лимфоциты), CD25+ (рецептор ИЛ-2), HLA-DR+, CD95+ (Fas-рецептор).

Параметры цитокинового статуса (интерферон- α , интерферон- γ) и функциональную (цитотоксическая) активность НК-клеток исследовали с помощью иммуноферментных методов с использованием стандартных наборов фирмы «TRINITY» (Ирландия) и микрофотоэлектроколориметра EL-400 («LABSYSTEM», Финляндия) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Во всех случаях проводили адъювантную терапию, осуществляемую в онкологических стаци-

онарах, которая включала цитотоксическую химиотерапию, лучевую терапию, неспецифическую иммунотерапию. Показания к проведению химиотерапии либо лучевой терапии определялись онкологами и зависели от вида опухоли и ее «биологического поведения», а также патоморфологической характеристики. Неспецифическая противоопухолевая иммунотерапия в структуре комплексного лечения была проведена 11 больным и включала препараты для коррекции клеточного (Тактивин и Зимозан) и гуморального звена иммунитета (Альфаферон и Ингарон). Курс иммунотерапии проводился в течение 14 дней с чередованием через день препаратов для коррекции иммунологических нарушений (первый день: Тактивин и Альфаферон, второй день: Зимозан и Ингарон и т.д.). Использование иммунотропной терапии (дозы, способы и кратность введения) осуществлялось в соответствии с инструкцией к применению указанных средств лечения, при этом приоритет отдавали парентеральным формам введения.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 5.5). Для количественных изучаемых признаков рассчитывали необходимый комплекс описательных статистических характеристик (среднее значение, ошибку среднего, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения). Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения представлены в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину ($p < 0,05$).

Результаты. В целях объективности исследования при оценке иммунологических параметров мы сочли целесообразным разделить больных на две группы, в зависимости от проводимой схемы адъювантной терапии:

группа 1 — больные ($n=11$), получившие комплексное лечение, включающее хирургию, химиотерапию либо лучевую терапию, неспецифическую противоопухолевую иммунотерапию;

группа 2 — больные ($n=11$), получившие комплексное лечение, включающее хирургию, химиотерапию либо лучевую терапию. Неспецифическая противоопухолевая иммунотерапия в этой группе не проводилась.

Средние значения показателей (и их динамика) клеточного звена иммунитета в первой и второй изучаемых группах представлена в виде диаграмм размаха на рис. 1 и 2.

Из рис. 1 следует, что при оценке показателей клеточного звена иммунитета у больных в первой изучаемой группе отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение CD3+ (Т-лимфоцитов). У больных во второй изучаемой группе уровень CD3+ (Т-лимфоцитов) достоверно не изменяется.

Из рис. 2 следует, что у больных в первой изучаемой группе также отмечено увеличение CD3+CD8+

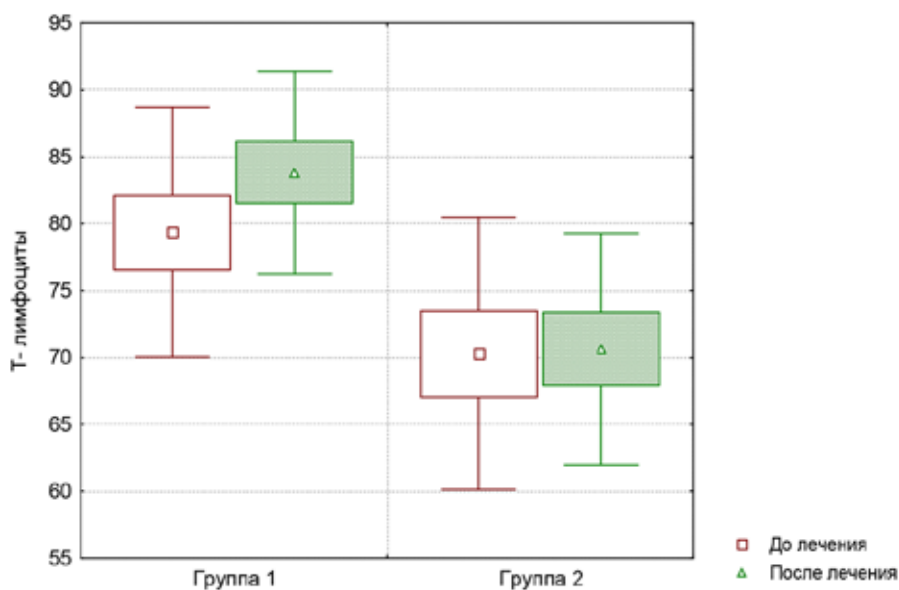


Рис. 1. Динамика уровня CD3+ (Т-лимфоцитов) в процессе комплексного лечения в первой и второй группах больных

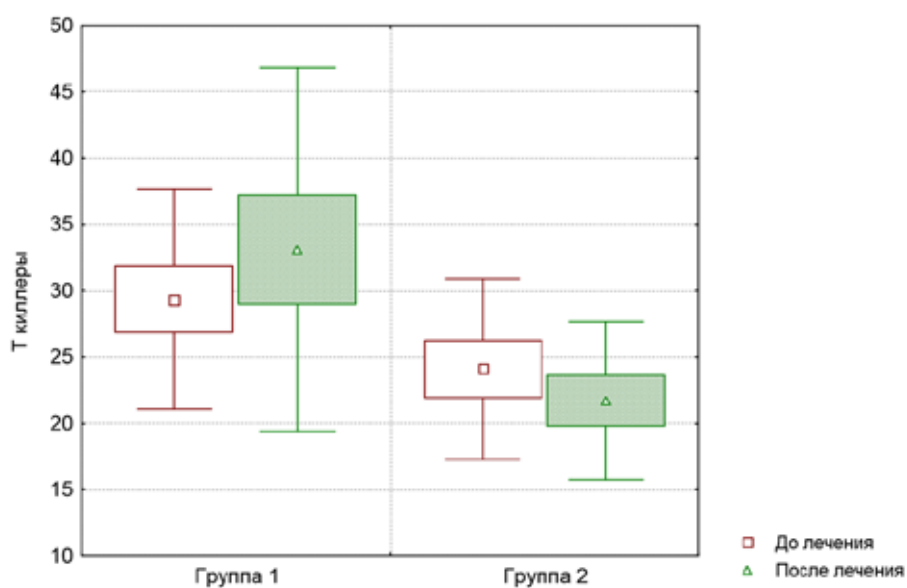


Рис. 2. Динамика уровня CD3+CD8+ (Т-киллеров) в процессе комплексного лечения в первой и второй группах больных

(Т-киллеров) после проведения лечения, а уровень CD3+CD8+ (Т-киллеров) после проведения лечения достоверно ($p < 0,05$) уменьшается.

Таким образом, применение средств для коррекции клеточного звена иммунитета (Тактивин и Зимозан) приводит в достоверному увеличению CD3+ (Т-лимфоцитов) и CD3+CD8+ (Т-киллеров). Остальные показатели клеточного звена иммунитета, а именно: общее содержание лимфоцитов, CD3+CD16+CD56+ (ТНК-клетки), CD4+ (Т-хелперы), CD3 — CD8+ (активированные NK-клетки), соотношение CD4/CD8, CD3 — CD16+ (NK-клетки), CD19+CD25+ (рецептор ИЛ-2), HLA DR+, CD95+; достоверно не изменялись в двух изучаемых группах.

В первой и второй группах пациентов со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоноч-

ника определены параметры цитокинового статуса, а именно спонтанная и индуцированная продукция интерферона-альфа и интерферона-гамма в сыворотке крови. Данные динамики параметров цитокинового звена иммунитета представлены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 и 2 следует, что уровень цитокинов в первой и второй изучаемых группах находился в пределах физиологически допустимых границ нормы и в динамике достоверно не изменялся, однако в первой изучаемой группе уровень цитокинов после проведенного лечения был выше, чем у больных во второй группе. Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток у пациентов в первой изучаемой группе после проведения комплексного лечения было достоверно выше ($p < 0,01$), чем до лечения (табл. 3). Показатель цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток

Таблица 1

**Динамика параметров цитокинового статуса
в процессе комплексного лечения в первой группе (n=11)**

Параметры цитокинового звена иммунитета	M ± m (до лечения)	M ± m (после лечения)
Спонтанная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	14,18 ± 4,16	23,1 ± 3,75
Индукцированная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	59,82 ± 10,35	90,45 ± 24,67
Спонтанная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	102,72 ± 34,23	119,45 ± 42,74
Индукцированная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	361,91 ± 46,75	1017,2 ± 398,33

Примечание: M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя.

Таблица 2

**Динамика параметров цитокинового звена иммунитета
в процессе комплексного лечения во второй группе (n=10)**

Параметры цитокинового звена иммунитета	M ± m (до лечения)	M ± m (после лечения)
Спонтанная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	6 ± 2,37	7,8 ± 3,81
Индукцированная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	35,9 ± 9,86	49,2 ± 7,21
Спонтанная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	95 ± 26,3	112,3 ± 73,97
Индукцированная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	445,4 ± 176,85	503,27 ± 124,42

Примечание: M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя

Таблица 3

**Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности НК-клеток
у больных в первой группе**

Группа 1	N	M ± m	min ÷ max	Me (LQ;UQ)
Цитотоксическая активность НК-клеток (%) до проведения комплексного лечения	11	25,82 ± 1,68	20 ÷ 40	29 (25;30)
Цитотоксическая активность НК-клеток (%) после проведения комплексного лечения	11	35,09 ± 1,9	20 ÷ 42	29 (27;33)
Динамика показателя цитотоксической активности в процессе комплексного лечения	11	1,27 ± 1,2	-10 ÷ 5	2 (1;3)

Примечание: N — число больных; M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя; min ÷ max — минимальное и максимальное значение показателя; Me (LQ;UQ) — медиана, квантили.

Таблица 4

**Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности НК-клеток
у больных во второй группе**

Группа 2	N	M ± m	min ÷ max	Me (LQ;UQ)
Цитотоксическая активность НК-клеток (%) до проведения комплексного лечения	10	32,9 ± 1,88	26 ÷ 44	34,5 (29;39)
Цитотоксическая активность НК-клеток (%) после проведения комплексного лечения	10	21,3 ± 2,48	10 ÷ 36	21 (20;26)
Динамика показателя цитотоксической активности в процессе комплексного лечения	10	-10,6 ± 1,85	-20 ÷ -4	-8,5 (-16; -7)

Примечание: N — число больных; M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя; min ÷ max — минимальное и максимальное значение показателя; Me (LQ;UQ) — медиана, квантили.

у пациентов во второй изучаемой группе после проведения комплексного лечения был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем до лечения (табл. 4).

Обсуждение. В послеоперационном периоде наиболее значимым фактором, определяющим способность организма противостоять опухолевому процессу, оказывается состояние иммунной системы. При этом основной задачей любого онколога является сохранение, поддержание и укрепление иммунного гомеостаза. Представленный материал свидетельствует, что включение в схему комплексного лечения средств неспецифической противоопухоле-

вой иммунотерапии у больных со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника позволяет сохранить или повысить потенциал клеточных механизмов иммунной защиты, играющих ведущую роль в распознавании мутировавших клеток, а также дезинтеграции и элиминации генетически чужеродного материала. Подобная динамика у пациентов с неопластическими процессами, безусловно, должна расцениваться как позитивная, в связи с тем что в процессе дезинтеграции и элиминации новообразований ведущая роль принадлежит активации клеточ-

ных механизмов иммунного ответа с формированием активированных клонов иммунокомпетентных клеток, способных активно воздействовать на новообразование, а эффекторные механизмы нейтрализации генетически чужеродных агентов, реализуемые путем синтеза антител различной специфичности и аффинности, при этом играют второстепенную роль [3, 5, 7, 11].

Определение уровня синтеза различных классов интерферонов для пациентов с пролиферативными процессами является наиболее информативным, так как любое лечебное воздействие, направленное на усиление эндогенного интерферонотропного действия, также может расцениваться как позитивное. В нашем исследовании спонтанная и индуцированная продукция цитокинов в динамике заболевания у больных в первой и второй изучаемых группах находилась в пределах физиологически допустимых границ и не имела достоверных математических отличий по сравнению с результатами первичного обследования. Однако следует учитывать, что у пациентов первой группы на фоне проводимого иммуноотропного лечения уровень интерферонов был несколько выше, чем у больных второй группы, что может являться дополнительным фактором, способствующим улучшению отдаленных результатов лечения этой категории больных [4, 17, 21].

Заключение. Комплексное лечение злокачественных опухолей вследствие применения таких «жестких» методов, как химиотерапия и лучевая терапия, часто способствует выраженному угнетению иммунной защиты. Данное исследование показывает, что применение иммунотерапии наряду с другими методами послеоперационного лечения пациентов с опухолевыми процессами приводит к сохранению структурно-количественных и функциональных параметров большинства элементов иммунной системы. Резюмируя изложенное, можно отметить, что включение в комплексную терапию пациентов со злокачественными новообразованиями верхнешейного отдела позвоночника и уровня краниовертебрального перехода средств неспецифической иммуноотропной терапии позволяет демпфировать негативные влияния на иммунную систему химиотерапии и лучевой терапии и тем самым сохранять на достаточно высоком уровне активность клеточных механизмов противоопухолевой защиты.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР ФГБУ «СарНИИТО» Министерства здравоохранения России «Нейрохирургия и вертебрология. Разработка методов профилактики, диагностики и лечения травм и заболеваний позвоночника, спинного мозга, периферической нервной системы». Номер государственной регистрации 01201168616.

Библиографический список

1. Дикун П. П. Канцерогенные свойства индивидуальных соединений и комплекса веществ, класса полициклических ароматических углеводородов с конденсированными кольцами // Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводороды / под ред. В. А. Филова. Л., 1990. С. 251–268.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Бармина Н. М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1998 году // М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 1998. 192 с.
3. Ионова Т. И., Новик А. А., Сухонос Ю. А. Понятие качества онкологического профиля жизни больных // Онкология. 2000. № 1/2. С. 25–28.
4. Walker A. E. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms // Neurology. 1985. № 2. P. 219–226.

5. Барышников А. Ю. Принципы и практика вакцинолечения рака // Вестн. Рос. АМН. 2004. № 12. С. 6–10.
6. Потебня Г. П., Лисовенко Г. Е., Северова З. Д. Противоопухолевые вакцины: перспективы применения в клинической онкологии // Онкология. 2004. № 3. С. 165–174.
7. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П., Делвз. М.: Мир, 2006. 320 с.
8. Добрица В. П., Ботерашвили Н. М., Добрица Е. В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. СПб: Политехника, 2001. 249 с.
9. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2003. 603 с.
10. Козлов В. К., Смирнов М. Н., Егорова В. Н. Коррекция иммунореактивности рекомбинатным IL-2: пособие для врачей. СПб., 2001. 24 с.
11. Хавинсон В. Х. Иммунокорригирующая терапия при заболеваниях и травмах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1987. 50 с.
12. Lillehei K. O. Immunotherapy // Neuro-Oncology Essentials / ed. by S. Mark Bernstein & Mitchel. Berger: Thieme Medical Publishers, Inc; New York, 2000. P. 264–272.
13. Whiteside T. L. Human tumor antigen-specific T-lymphocytes and interleukin-2-activated natural killer cells: comparisons of antitumor effects in vitro and in vivo // Clin. cancer res. 1998. № 4. P. 1135–1145.
14. Cooper M. A., Fehniger T. A., Caligiuri M. A. The biology of human natural killer-cell subsets // Trends immunol. 2001. № 11. P. 633–640.
15. Качков И. А., Биктимиров Р. Г., Захаров А. В. Глиальные опухоли головного мозга: классификация, иммунопатогенез и иммунодиагностика // Вестн. РАМН. 2005. № 6. С. 36–41.
16. Гранов А. М., Молчанов О. Е. Канцерогенез и иммунология опухоли: фундаментальные и клинические аспекты // Вопр. онкол. 2008. № 4. С. 401–409.
17. Лисяный И. И., Семенова В. М., Любич Л. Д. Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии // Укр. нейрохир. журн. 2004. № 3. С. 29–39.
18. Маркова О. В. Состояние естественной киллерной активности лимфоцитов периферической крови у больных с опухолями головного мозга: дис. ... канд. мед. наук / О. В. Маркова. Киев, 1998. 196 с.
19. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: учебник 2е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 536 с.
20. Примушко Л. И. Состояние иммунной системы у больных со злокачественными глиомами головного мозга на этапах комбинированного лечения: дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1988. 176 с.
21. Mahaley M. S. J., Mettlin C., Mahaley C. Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and CNS and the commission Cancer of the American Cancer Society // Clin. Neurosurg. 1990. № 36. P. 347–352.
22. Воронцова А. Л. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // Онкология. 2000. № 1/2. С. 16–20.
23. Кадагидзе З. Г. Цитокины // Практ. онкол. 2003. № 3. С. 131–139.
24. Петленко С. В., Ельцин С. С. «Тимоген» как средство этиотропной терапии и профилактики инфекционных осложнений у оперированных больных с неопластическими процессами брюшной полости // XII национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2005. С. 230–231.
25. Бажанов С. П., Ульянов В. Ю. Оценка параметров клеточного иммунитета у больных с анапластическими менигиомами верхнешейного отдела позвоночника и уровня краниовертебрального перехода // Новые медицинские технологии. URL: <http://econfr.rael.ru/article/6560> (дата обращения: 09.07.2012).

Translit

1. Dikun P. P. Kancerogennyye svoystva individualnykh soedineniy i kompleksa veshhestv, klassa politsiklicheskih aromatischeskikh uglevodorodov s kondensirovannymi kol'cami // Vrednyye himicheskie veshhestva. Uglevodorody. Galogenproizvodnyye uglevodorody / pod red. V. A. Filova. L., 1990. S. 251–268.

2. Trapeznikov N. N., Aksel» E. M., Barmina N. M. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju stran SNG v 1998 godu // M.: RONC im. N. N. Blohina RAMN, 1998. 192 s.
3. Ionova T. I., Novik A. A., Suhonos Ju. A. Ponjatie kachestva onkologicheskogo profila zhizni bol»nyh // Onkologija. 2000. № 1/2. S. 25–28.
4. Walker A. E. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms // Neurology. 1985. № 2. P. 219–226.
5. Baryshnikov A. Ju. Principy i praktika vakcinoterapii raka // Vestn. Ros. AMN. 2004. № 12. S. 6–10.
6. Potebnja G. P., Lisovenko G. E., Severova Z. D. Protiopuholevyje vakciny: perspektivy primenenija v klinicheskoy onkologii // Onkologija. 2004. № 3. S. 165–174.
7. Osnovy medicinskoj immunologii / A. Rabson, A., Rojt, P., Delvz. M.: Mir, 2006. 320 s.
8. Dobrica V. P., Boterashvili N. M., Dobrica E. V. Sovremennye immunomodulyatory dlja klinicheskogo primenenija. SPb.: Politehnika, 2001. 249 s.
9. Drannik G. N. Klinicheskaja immunologija i allergologija. M.: MIA, 2003. 603 s.
10. Kozlov V. K., Smirnov M. N., Egorova V. N. Korrekcija immunoreaktivnosti rekombinatnym IL-2: posobie dlja vrachej. SPb., 2001. 24 s.
11. Havinson V. H. Immunokorrigirujushhaja terapija pri zabolevanijah i travmah: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. L., 1987. 50 s.
12. Lillehei K. O. Immunotherapy // Neuro-Oncology Essentials / ed. by S. Mark Bernstein & Mitchel. Berger: Thieme Medical Publishers, Inc; New York, 2000. P. 264–272.
13. Whiteside T. L. Human tumor antigen-specific T-lymphocytes and interleukin-2-activated natural killer cells: comparisons of antitumor effects in vitro and in vivo // Clin. cancer res. 1998. № 4. P. 1135–1145.
14. Cooper M. A., Fehniger T. A., Caligiuri M. A. The biology of human natural killer-cell subsets // Trends immunol. 2001. № 11. P. 633–640.
15. Kachkov I. A., Biktimirov R. G., Zaharov A. V. Glija»nye opuholi golovnogo mozga: klassifikacija, immunopatogenez i immunodiagnostika // Vestn. RAMN. 2005. № 6. S. 36–41.
16. Granov A. M., Molchanov O. E. Kancerogenez i immunologija opuholi: fundamental»nye i klinicheskie aspekty // Vopr. onkol. 2008. № 4. S. 401–409.
17. Lisjanyj I. I., Semenova V. M., Ljubich L. D. Dostizhenija i problemy primenenija interferonov v nejroonkologii // Ukr. nejroh. zhurn. 2004. № 3. S. 29–39.
18. Markova O. V. Sostojanie estestvennoj killernoj aktivnosti limfocitov perifericheskoy krovi u bol»nyh s opuholjami golovnogo mozga: dis. ... kand. med. nauk / O. V. Markova. Kiev, 1998. 196 s.
19. Haitov R. M., Ignat»eva G. A., Sidorovich I. G. Immunologija: uchebnik 2e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2002. 536 s.
20. Primushko L. I. Sostojanie immunnoj sistemy u bol»nyh so zlokachestvennymi gliomami golovnogo mozga na jetapah kombinirovannogo lechenija: dis. ... kand. med. nauk. Kiev, 1988. 176 s.
21. Mahaley M. S. J., Mettlin S., Mahaley S. Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and CNS and the commission Cancer of the American Cancer Society // Clin. Neurosurg. 1990. № 36. P. 347–352.
22. Voroncova A. L. Interferon kak vazhnyj jelement optimizacii lechenija onkologicheskikh bol»nyh // Onkologija. 2000. № 1/2. S. 16–20.
23. Kadagidze Z. G. Citokiny // Prakt. onkol. 2003. № 3. S. 131–139.
24. Petlenko S. V., El»cin S. S. «Timogen» kak sredstvo jetiotropnoj terapii i profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij u operirovannyh bol»nyh s neoplasticheskimi processami brjushnoj polosti // XII nacional»nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». M., 2005. S. 230–231.
25. Bazhanov S. P., Ul»janov V. Ju. Ocenka parametrov kletchnogo immuniteta u bol»nyh s anaplasticheskimi meningiomami verhneshejnogo otdela pozvonohnika i urovnja kraniovertebral»nogo perehoda // Novye medicinskie tehnologii. URL: <http://econf.rae.ru/article/6560> (data obrashhenija: 09.07.2012).