

УДК 616-006-085.37

Ф.Н.Каримова, С.Г.Умарова, М.Б.Сайфутдинова

ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ*Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр»**МЗ Республики Таджикистан,**Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино**(Представлено членом-корреспондентом М.Ф.Додхоевой 11.07.2011 г.)*

Показано, что применение Лавомакса в лечении рака шейки матки в сочетании с химиолучевой терапией позволяет усилить противоопухолевый эффект химиопрепаратов и лучевого воздействия за счет активизирующего влияния препарата на функции иммунной системы. Применение препарата Лавомакс может занять свое место в комплексном лечении рака шейки матки.

Ключевые слова: *рак шейки матки – комплексное лечение – иммунотерапия.*

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, составляет 60–80% всех форм рака гениталий, занимая второе место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов после рака тела матки. Результаты мировой статистики свидетельствуют, что 1/3 всех опухолей у женщин и 16% от общего количества опухолей обоих полов составляют рак молочной железы и рак шейки матки. В последние годы в экономически развитых странах отмечен рост заболеваемости РШМ среди женщин молодого и среднего возраста [1].

Всё большее внимание в последние годы уделяется состоянию иммунной системы при различных формах онкологической патологии, а также разработке методов терапии, основанных на использовании надзорных функций иммунитета

Большое внимание в последние годы уделяется и иммунологическим аспектам возникновения РШМ, поскольку одной из основных функций иммунной системы является элиминация опухолевых клеток.

Развитие РШМ сопровождается существенными изменениями иммунитета, тем более что в этиопатогенезе этого заболевания имеют определенное значение вирусные агенты [2-4].

Изменения выражаются, главным образом, в снижении количества и функциональных показателей клеток иммунитета, затрагивающих Т-лимфоциты, NK-клетки, цитотоксические моноциты и макрофаги, LAK-клетки (lymphokine activated killer cells), в нарушении баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, появлении в циркуляции незрелых Т-клеток, нарушении функции Т-хелперов, усилении продукции провоспалительных цитокинов [2-5]. При этом показатели гуморального иммунитета практически соответствуют нормальным даже на поздних стадиях развития опухоли. Нормаль-

Адрес для корреспонденции: Каримова Фируза Нурбадаловна. 734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59а, ГУ «Республиканский онкологический научный центр». E-mail: firuza.k@mail.ru

ные показатели этой системы выявлены при III стадии и рецидивах заболевания менее чем у 15% больных [6].

Таким образом, многообразие и глубина нарушений иммунного статуса и развитие иммунодепрессии диктуют необходимость иммунокоррекции у больных РШМ.

На этом основании в последние годы интенсивно разрабатываются методы иммунологического сопровождения лечения злокачественных новообразований женской половой сферы. Применение средств иммунокоррекции позволяет улучшить качество жизни пациенток, снизить частоту развития нейтропении при проведении противоопухолевой терапии, уменьшить риск развития метастазов и рецидивов, повысить чувствительность опухолевых клеток к специфической терапии [7, 8]. Иммунотерапевтическое воздействие называют четвёртым видом лечения, наряду с основными – хирургическим, лучевым и лекарственным.

Лечение рецидивного и метастатического рака шейки матки представляет собой несколько сложную, настолько и актуальную проблему. Иммунотерапия этого заболевания имеет серьёзное патогенетическое обоснование, хотя и не входит в его стандартное лечение. Давно установлена взаимосвязь между развитием опухоли и персистирующими вирусными инфекциями, которые, по видимому, играют роль пускового механизма, способного активировать проонкогены. В настоящее время разработана и предложена для профилактического применения вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска.

Стандартное противоопухолевое лечение, даже успешное, нередко приводит к иммунологическим нарушениям, которые могут долго присутствовать у больных, создавая условия для развития рецидива и генерализации. Механизмы действия препаратов, созданных на основе цитокинов, предполагают направленность как на опухолевую клетку (модуляция экспрессии рецепторов и чувствительности к цитостатикам), так и на клетки иммунной системы (стимуляция распознавания, миграции, пролиферации, дифференцировки, эффекторных функций цитотоксических лимфоцитов).

Целью данной работы явилось изучение влияния Лавомакса (НИЖФАРМ, ОАО) на эффективность химиолучевого лечения больных РШМ, оценить роль препарата в снижении побочных действий лучевого и химиотерапевтического лечения, изучить динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространённым раком шейки матки, провести исследование больных на наличие вируса папилломы человека, дать комплексную оценку проведённой иммунотерапии препаратом иммуномодулятором Лавомакс на фоне химиолучевого лечения.

Методы исследования

В исследование включены 87 больных с раком шейки матки со стадией T1b-3, находившихся на обследовании и лечении в ГУ ОНЦ МЗ РТ в период с августа 2009 г. по февраль 2011 г.

Изучение клеточного и гуморального иммунитета до и после сочетанного химиолучевого лечения проведено всем 87 больным. 57 больных составили основную группу, которым проведено сочетанное одновременное химиолучевое лечение с включением в терапию иммунопрепарата Лавомакс. Контрольную группу составили 30 больных, получивших только химиолучевое лечение. Все больные как контрольной, так и основной групп были ВПЧ-позитивными.

Молекулярно-биологический метод (ПЦР) с генотипированием ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33) и низкого (6, 11) онкогенного риска проводился с использованием приборов и реактивов фирмы «LITEX» в Институте гастроэнтерологии АМН при МЗ РТ.

Иммунологическое исследование крови осуществлялось с использованием моноклональных антител к поверхностным рецепторам к лимфоцитам человека с использованием люминесцентной микроскопии. Оценка содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов класса А, G и М (IgA, IgG, IgM) по Mancini, проводилась методом радиальной иммунодиффузии в Институте гастроэнтерологии АМН при МЗ РТ.

Результаты и обсуждение

Все 87 обследованных больных были ВПЧ-позитивными. При этом у 38 больных выявлен – 16 тип вируса, у 41 – 18 тип вируса, в двух случаях – 6 тип ВПЧ, в шести – 11 тип, в трёх случаях выявлено микстинфицирование как ВПЧ 18, так и ВПЧ 11 типа. Изучение клеточного и гуморального иммунитета выявило следующее (табл. 1).

Изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета выявило достоверное угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD 3 – 44.1%, CD 4 – 26.7 и CD 8-16.5%), как у больных, инфицированных низкоонкогенными типами ВПЧ (6 и 11), так и у женщин с наличием высокого онкогенного риска типов ВПЧ (16 и 18). В-система иммунитета находилась в одинаковых пределах, как у женщин с ВПЧ 6 и 11 типа, так и у женщин с наличием ВПЧ 16 и 18 типов. Наблюдалось достоверное повышение NK-клеток (CD16) в группе женщин, инфицированных ВПЧ 11 и 6 типа (12.9%), что сопровождалось достоверным повышением количества апоптирующих клеток CD 95 – 34.5% ($P<0.01$). Со стороны гуморального иммунитета выявлена гиперпродукция иммуноглобулина G и M ($P<0.001$).

Таблица 1

Показатели клеточного и гуморального иммунитета

Показатели	Показатели в норме	Больные РШМ с ВПЧ 6-11 типа	P<	Больные РШМ с ВПЧ 16,18, типа	P<
CD 3	60±5.0%	50.8±0.5%	0.05	44.1±0.8%	0.05
CD 4	40±3.0%	31.5±0.3%	0.05	26.7±0.5%	0.05
CD 8	20±2.0%	19.4±0.8%		16.5±0.3%	0.05
CD 20	24±2.0 %	21.7±0.9%		25.1±1.2%	
CD 16	10±2.0%	12.9±0.5%	0.05	8.4±0.7%	0.05
CD 95	24±4.0%	25.8±1.2%		34.5±0.7%	0.001
CD25	25±3.0%	22.3±0.5%	0.01	21.7±0.4%	
CD 71	20±2.0%	23.1±0.8%		22.4±0.2%	
Jg A	197±24 мл%	191.7±3.0 мг%		185.7±2.0 мг%	
Jg M	105±9 мг%	123.6±1.5 мг%	0.01	169±1.8 мг%	0.001
Jg G	1320±119 мг%	1394.6±20.2 мг%		1603.7±15.1 мг%	0.001

Полученные нами данные свидетельствуют о существенных изменениях цитотоксической активности так называемых NK-клеток (натуральных киллеров). У женщин, инфицированных онкогенными папилломовирусами, наблюдалось прогрессирующее снижение цитотоксического индекса NK-клеток, коррелирующее со степенью изменений цервикального эпителия и максимально выраженное

при РШМ. Еще более показательными были изменения интерферонового статуса, характеризующиеся снижением способности к продукции как α/β , так и γ -интерферонов.

Все больные получали сочетанное химиолучевое лечение. Все больные получали стандартную лучевую терапию в СОД 49.3 Гр (РОД 1.7 Гр, 29 фракций) в течение пяти недель. Суммарная доза облучения на параметрий составляла 75 Гр и на стенки таза – 55 Гр. Инфузию 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м² и цисплатина в дозе 40 мг/м² проводили еженедельно на фоне лучевой терапии.

В основной группе одновременно иммунокорректирующий препарат Лавомакс назначался внутрь в первые два дня по одной таблетке (0.125 г) один раз в сутки, затем 0.125 г один раз в два дня (на курс 2.5 г).

Результаты проведенного лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты проведенного лечения

Методы лечения	Результаты проведенного лечения		
	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация
Основная группа (ХЛ+Л)	7(11.6%)	38 (66.2%)	14 (22.2%)
Контрольная группа (ХЛ)	3 (7.1%)	17 (57.2%)	10(35.7%)

При лечении только химиолучевым методом объективный эффект составил 57.2% и полный 7.1%, тогда как в группе «химиолучевое лечение + иммунотерапия» соответственно 66.2 и 11.6%. Кроме того, при оценке побочных эффектов, таких как диарея, нейтропения, лейкопения, эметический синдром, анемия, отмечено, что их не было, либо они были менее выражены в группе больных, получавших наряду с основным методом Лавомакс.

Повторные исследования клеточного и гуморального иммунитета показали, что при проведении иммунотерапии показатели Т-лимфоцитов, Т-супрессоров достигли нормы, тогда как уровень Т-хелперов изменился незначительно. Со стороны гуморального иммунитета также отмечалась нормализация показателей (табл.3).

Таблица 3

Показатели клеточного и гуморального иммунитета

	Химиолучевое лечение + иммунотерапия	Химиолучевое лечение
CD 3	55.5±0.6	39.2±0.4
CD 4	39.0±0.5	25.0±0.2
CD 8	18.9±0.6	16.3±0.3
CD20	24.0±0.8	24±0.6
CD 16	10.1±0.5	10.6±0.4
CD 95	24.5±0.6	21.3±0.8
CD 25	23.4±0.3	13.6±0.9
CD 71	21.5±0.5	20.1±1.1
Jg A	189±3.0	156±2.5
Jg M	140.7±2.4	166.2±1.9
JgG	1403.1 ± 31.2	1633.3±20.2

И м м у н о м о д у л и р у ю щ и е с в о й с т в а Л а в о м а к с а

Лавомакс обладает свойством индуцировать продукцию интерферона трёх типов: α -, β - и γ -интерферона. Противовирусное действие лавомакса реализуется в результате α - и β -интерферонпродуцирующего эффекта, что приводит к угнетению внутриклеточного размножения вирусов в инфицированных клетках и защите неинфицированных от проникновения вирусов. Отличием Лавомакса от других индукторов интерферона является способность длительно сохранять терапевтический уровень интерферонемии (до восьми недель после лечения), что способствует профилактике рецидивов. Иммуностимулирующий эффект препарата Лавомакс обусловлен γ -интерферониндуцирующим действием, что вызывает активацию Т-лимфоцитов, усиление антителообразования и стимуляцию фагоцитоза макрофагами. Согласно клиническим наблюдениям, лечение пациенты переносили хорошо, побочных явлений в процессе лечения не было выявлено.

В ы в о д ы

Применение Лавомакса в лечении рака шейки матки в сочетании с химиолучевой терапией позволяет усилить противоопухолевый эффект химиопрепаратов и лучевого воздействия за счет активизирующего влияния препарата на функции иммунной системы.

Таким образом, по предварительным данным применение иммуномодулятора Лавомакс в комплексном лечении больных раком шейки матки позволяют значительно улучшить результаты лечения. Результаты данного исследования показывают, что применение препарата Лавомакс может занять свое место в комплексном лечении рака шейки матки.

Поступило 11.07.2011 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. – М., 2004.
2. Киселев Ф.Л. – Биохимия, 2000, № 1, с. 79-90.
3. Киселев Ф.Л. – Клиническая онкология. – М.: Медицина, 2005, с. 6-11.
4. Козлов В.А., Черных Е.Р. – Бюллетень СО РАМН, 2004, № 112 (2), с. 113-119.
5. Bosch E.X., Burchell A.N. et al. – Vaccine 2008, № 26(Suppl. 10), pp. 1-16.
6. Бохман Я.В. – Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989.
7. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. – М.: Медицина, 1999, 135 с.
8. Златник Е.Ю. Эндолимфатическая полихимиотерапия рака шейки матки III стадии. – Автореф.дисс... д.м.н. – Ростов-на-Дону, 2005, 48 с.

Ф.Н.Каримова, С.Г.Умарова, М.Б.Сайфутдинова

ИММУНОТЕРАПИЯ ДАР ТАБОБАТИ КОМПЛЕКСИИ САРАТОНИ ГАРДАНАКИ БАЧАДОН

Муассисаи давлатии «Маркази илмӣ саратониноӣ»

Вазорати тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон,

Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино

Дар мақола нишон дода шудааст, ки истифодаи Лавомакс дар табобати саратони гарданаки бачадон дар якҷоягӣ бо табобати химио-нурӣ таъсири зиддиомосии дорувориҳои химиёвӣ ва нуриро аз ҳисоби афзудани фаъолияти системаи иммуннии организм пурқувват менамояд. Истифодаи дорувории Лавомакс дар табобати комплекси саратони гарданаки бачадон шояд мавқеи хосаро ишғол намояд.

Калимаҳои калидӣ: саратони гарданаки бачадон – табобати комплексӣ – иммунотерапия.

F.N.Karimova, S.G.Umarova, M.B.Saifutdinova

IMMUNOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF CERVIX CANCER

State Institution «Republican Oncological Scientific Center» Ministry of Health, Republic of Tajikistan,

Abuali ibni Sino Tajik State Medical University

The article proves that application of Lavomax in the treatment of cervix cancer in the combination with chemo-radiotherapy allows strengthening antineoplastic effect of chemo-preparations and X-raying influence at the expense of making active influence of preparation on immune system's functions. Application of Lavomax can take its place in complex treatment of cervix cancer in the neck of womb.

Key words: cervix cancer – complex treatment – immunotherapy.