

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.К. Кенбаева

*Городской онкологический диспансер
(г. Астана, Республика Казахстан)*

Цель исследования. Определить воздействие комплексной иммунотерапии на показатели клеточного иммунитета у больных раком шейки матки. **Материалы и методы.** Всего в рамках проведенного клинико-иммунологического исследования были обследованы 117 больных раком шейки матки, подвергавшихся специфической противоопухолевой терапии (сочетанной лучевой терапии). Все больные находились в возрасте от 30 до 70 лет. **Результаты.** Величина различий по исследованным показателям клеточного звена иммунной системы в пользу дополнительного применения адаптивной иммунотерапии была по ряду исследованных параметров достоверной как у больных раком шейки матки II ст., так и III ст.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, специфическая иммунотерапия, адаптивная иммунотерапия.

Кенбаева Динара Кумаровна — кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Городского онкологического диспансера г. Астана, Республика Казахстан, e-mail: dikenb@mail.ru, рабочий телефон: (+7172) 542 030

Согласно современным представлениям, роль иммунных механизмов в противоопухолевой защите не является основной, тем не менее, наличие их нарушений в той или иной мере предшествует развитию, по крайней мере, некоторых злокачественных новообразований [1, 2] и, более того, сопутствует течению большинства форм опухолей [3]. Неблагоприятными в плане воздействия на иммунную систему являются также практически все варианты лечения новообразований (хирургического и консервативного) [4].

Проведение сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных раком шейки матки (РШМ) сопряжено со значительным воздействием излучения на организм в целом, в том числе — иммунокомпетентные клетки, находящиеся в циркулирующей крови. Длительность процедур и их многократное повторение в процессе терапии приводит к облучению значительной части пула циркулирующих иммунцитов [5]. Ввиду того, что именно наиболее активные (пролиферативно или метаболически) клетки в большей степени поражаются в результате воздействия ионизирующего излучения, формируется вторичное иммунодефицитное состояние, т. е. повышение непосредственной эффективности лучевой терапии в отношении клеток новообразования сопряжено со снижением активности

противоопухолевых клеточных механизмов. На этом фоне проведение специфической иммунотерапии (СИТ) может быть малоэффективным или вообще не давать позитивных результатов в связи с глубоким угнетением иммунологических механизмов [6].

В настоящее время продолжается разработка методов повышения общей и противоопухолевой активности иммунной системы с целью профилактики постлучевого иммунодефицита и улучшения клинических результатов лечения больных злокачественными новообразованиями различной природы [7].

Цель исследования. Определить воздействие комплексной иммунотерапии на показатели клеточного иммунитета у больных РШМ.

Материалы и методы. В рамках клинико-иммунологического исследования были обследованы 117 больных РШМ, подвергавшихся СЛТ. Больные находились в возрасте от 30 до 70 лет, средний возраст — $53,8 \pm 2,5$ года, в том числе 60 — со IIВ клинической стадией (T2bN0M0) и 57 — с III клинической стадией (T1-2N1M0, T3N0-1M0).

СЛТ осуществлялась в виде дистанционной гамма-терапии, чередуясь с сеансами внутрисполостной гамма-терапии. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения при завершённом курсе — 40 Гр. Внутрисполостное облучение осуществлялось до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр в точке А. Все больные были распределены на 2 группы в зависимости от проводимой иммунотерапии. В первую включены пациенты, получавших СЛТ и СИТ по методике, включающей реинфузию аутолимфоцитов, инкубированных с опухолевыми антигенами и стимулятором роста Т-лимфоцитов и хелперным фактором для киллеров (интерлейкин-2). Во вторую группу вошли больные, получавшие сочетание СЛТ, СИТ и адоптивной иммунотерапии (АИТ), включавшей курсовое применение препарата ронколейкин (Биотех, РФ) и средства системной энзимотерапии флогэнзим (Mucos Pharm, Germany) продолжительностью 1 месяц (по 3 таблетки 3 раза в день). Группы были рандомизированы по возрасту больных и стадии злокачественного новообразования.

Критериями исключения больных из исследования послужили возраст менее 30 и более 70 лет; отсутствие согласия пациентки или отказ от участия в исследовании на любом этапе; проведение оперативного вмешательства; наличие тяжелых соматических заболеваний; летальный исход в течение первых трех месяцев после первичного исследования. Учитывались этические аспекты. Все использованные медикаментозные препараты разрешены фармакокомитетом РК; методика специфической иммунотерапии не предусматривала применения гетеро- и аллогенных биологических материалов, а также препаратов, не включенных в национальную фармакопею; на использование дополнительных методов лечения и включение данных исследования в научные работы и публикации получено согласие больных в письменной форме.

В качестве контрольной группы были обследованы 40 женщин-добровольцев в возрасте от 30 до 67 лет (средний возраст — $50,3 \pm 2,0$ года), не страдающих, по данным комплексного профосмотра, проведенного не ранее, чем за 6 месяцев до обследования, новообразованиями любых локализаций и тяжелыми соматическими заболеваниями, а также — на момент осмотра — острыми инфекционными патологиями.

Для оценки состояния клеточного иммунитета определяли число Т-лимфоцитов и Т-клеток в зависимости от кластеров дифференцировки методом иммунофлюоресценции на проточном цитометре. Определялись следующие кластеры лимфоцитов: CD3+ — зрелые Т-лимфоциты; CD3+CD4+ — Т-хелперы; CD3+CD8+ — Т-супрессоры и киллеры; CD3—CD56+CD16+ — натуральные киллеры; CD3+CD56+CD16+ — Т-киллеры.

Для статистического анализа полученных данных были использованы параметрические и непараметрические методы. В качестве параметрического метода применялся анализ статистической значимости различий по Стьюденту (при соблюдении критерия Колмогорова-Смирнова и равенстве дисперсий в группах), непараметрического — по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. В табл. 1 представлены данные, характеризующие состояние клеточного звена иммунитета у больных РШМ IIВ ст.

Таблица 1

Особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных РШМ IIВ ст. при проведении СИТ в сочетании с АИТ

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Больные РШМ IIВ ст., n = 60		P1	P2	P3
		СИТ	СИТ + АИТ			
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	2,10 \pm 0,09	1,93 \pm 0,09	2,12 \pm 0,09	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1,45 \pm 0,06	1,14 \pm 0,05	1,37 \pm 0,06	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+, %	69,0 \pm 2,4	59,1 \pm 2,3	64,6 \pm 2,5	< 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,89 \pm 0,05	0,81 \pm 0,05	0,94 \pm 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD4+, %	42,4 \pm 1,9	42,0 \pm 2,1	44,3 \pm 2,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,39 \pm 0,02	0,33 \pm 0,02	0,37 \pm 0,02	< 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD8+, %	18,6 \pm 1,1	17,1 \pm 1,2	17,5 \pm 1,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3-CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,01	0,15 \pm 0,01	0,20 \pm 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,05
CD3-CD56+CD16+, %	8,1 \pm 0,5	7,8 \pm 0,5	9,4 \pm 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,01	0,07 \pm 0,01	0,10 \pm 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+CD56+CD16+, %	5,3 \pm 0,4	3,7 \pm 0,3	4,7 \pm 0,3	< 0,05	> 0,05	< 0,05

Примечание: P1 — статистическая значимость различий больных с контролем в группе СИТ, P2 — статистическая значимость с контролем в группе СИТ + АИТ, P3 — статистическая значимость различий показателей между группами СИТ и СИТ + АИТ

При проведении СИТ + АИТ полностью нормализовалось число общих лимфоцитов. Не было существенных различий с контрольной группой по абсолютному содержанию в крови CD3+ клеток, причём данный показатель был выше, чем в группе СИТ на 20,2 % ($p < 0,05$). По относительному содержанию CD3+ клеток значимых различий между группами не было.

Абсолютное число и относительное содержание CD3+CD4+ клеток в группе СИТ + АИТ превысило как показатели группы СИТ, так и контрольные значения ($p > 0,05$). Отмечалось практическое равенство средних величин содержания CD3+CD8+ лимфоцитов и в группе СИТ + АИТ, и в контроле. Было выявлено значимое превышение содержания натуральных киллеров над значениями, полученными в группе проведения СИТ, на 33,3 и 20,9 % соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). Полностью нормализовалось также абсолютное и практически полностью — относительное содержание Т-киллеров за счёт превышения над показателями группы СИТ на 42,9 и 27,5 % соответственно ($p < 0,05$ также в обоих случаях) (табл. 2).

В результате проведенного анализа исследованных параметров системы иммунитета у больных РШМ II ст. было выявлено, что проведение АИТ в сочетании с СИТ обеспечивает наиболее значительную динамику к нормализации показателей клеточного звена иммунной системы в отношении их нарушений, развившихся на фоне СЛТ.

Особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных РШМ III ст. при проведении СИТ в сочетании с АИТ

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Больные РШМ III ст., n = 57		P1	P2	P3
		СИТ	СИТ+АИТ			
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	2,10 \pm 0,09	1,57 \pm 0,09	1,95 \pm 0,09	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1,45 \pm 0,06	1,08 \pm 0,06	1,41 \pm 0,06	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+, %	69,0 \pm 2,4	68,8 \pm 3,1	72,3 \pm 2,9	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,89 \pm 0,05	0,73 \pm 0,05	0,88 \pm 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+CD4+, %	42,4 \pm 1,9	46,5 \pm 2,7	45,1 \pm 2,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,39 \pm 0,02	0,30 \pm 0,02	0,36 \pm 0,02	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+CD8+, %	18,6 \pm 1,1	19,1 \pm 1,5	18,5 \pm 1,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3-CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,01	0,10 \pm 0,01	0,15 \pm 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,05
CD3-CD56+CD16+, %	8,1 \pm 0,5	6,4 \pm 0,5	7,7 \pm 0,4	< 0,05	> 0,05	> 0,05
CD3+CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	0,10 \pm 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3+CD56+CD16+, %	5,3 \pm 0,4	3,9 \pm 0,2	5,1 \pm 0,3	< 0,05	> 0,05	< 0,05

Примечание: P1 — статистическая значимость различий больных с контролем в группе СИТ, P2 — статистическая значимость с контролем в группе СИТ + АИТ, P3 — статистическая значимость различий показателей между группами СИТ и СИТ + АИТ

Наиболее значимые различия были определены по количественным показателям содержания иммунокомпетентных клеток, в особенности обеспечивающих цитотоксические противоопухолевые эффекты. Кроме того, динамика к нормализации определялась также по относительному и функциональному показателям клеточного звена.

Содержание общих лимфоцитов в крови больных группы СИТ + АИТ не имело значимых различий с контролем и на 24,2 % превышало показатель группы СИТ ($p < 0,05$).

Имелось также превышение числа CD3+ над показателем группы сравнения (на 30,6 %, $p < 0,05$). По относительной величине их содержания различий между группами не было.

В результате проведения СИТ на фоне АИТ наблюдалась полная нормализация содержания в крови Т-лимфоцитов-хелперов. Превышение по абсолютному показателю было значимым и составило 20,9 % ($p < 0,05$), по относительным величинам имелась тенденция к повышению в обеих группах больных по сравнению с контролем. На 20,0 % превышала уровень в группе СИТ величина абсолютного содержания CD3+CD8+ ($p < 0,05$).

Более выраженное, чем в группе больных РШМ IIВ ст., снижение абсолютного и относительного числа натуральных киллеров дало значимое различие по показателю между группами СИТ и СИТ на фоне АИТ. Степень превышения по абсолютной величине составила 49,7 % ($p < 0,05$), значимых различий с контролем не было. По относительному содержанию CD3-CD56+CD16+ клеток превышения над группой СИТ составило 20,2 % ($p > 0,05$). Как по абсолютному, так и по относительному содержанию CD3+CD56+CD16+ клеток в группе СИТ + АИТ не было различий с контролем, и наблюдалось значимое превышение над группой сравнения (на 66,7 и 31,5 %, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Выводы. В обеих группах больных РШМ IIВ и III клинических стадий были зарегистрированы значимые различия показателей клеточного иммунитета,

свидетельствующие о большей эффективности применения СИТ в сочетании с АИТ. При этом выявлено наиболее значительное преимущество сочетанного метода в отношении показателей, непосредственно характеризующих противоопухолевые механизмы иммунитета (содержание в крови Т-киллеров и натуральных киллеров).

Список литературы

1. Domingo D. S. Melanoma and nonmelanoma skin cancers and the immune system / D. S. Domingo, E. D. Baron // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 624. — P. 187–202.
2. Yang L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression / L. Yang, Y. Pang, H. L. Moses // *Trends Immunol.* — 2010. — Vol. 31 (6). — P. 220–227.
3. Smith R. T. Cancer and the immune system / R. T. Smith // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 41 (4). — P. 841–850.
4. Riminton D. S. Managing the risks of immunosuppression / D. S. Riminton, H. P. Hartung, S. W. Reddel // *Curr. Opin. Neurol.* — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 217–223.
5. Фугисова Л. И. Фагоцитарная активность свободных легочных макрофагов после гамма-облучения / Л. И. Фугисова // *Мед. радиология.* — 1997. — № 5. — С. 74–76.
6. Phillips A. W. The impact of clinical guidelines on surgical management in patients with breast cancer / A. W. Phillips, J. D. Fenwick, U. K. Mallick // *Clinical Oncology.* — 2003. — Vol. 15 (8). — P. 485–489.
7. Танатова З. А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона : дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 : защищена 11.05.2007 : утв. 05.02.2008 / З. А. Танатова. — Астана, 2007. — 257 с. — Библиогр. : с. 226–257.

CORRECTION OF CELLULAR IMMUNITY DISTURBANCES OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

D.K. Kenbaeva

*City Oncology Dispensary
(Astana c., the Republic of Kazakhstan)*

Object of research. Defining the influence of complex immunotherapy on indicators of cellular immunity of patients with cervical cancer. **Materials and methods.** Within the matter of the conducted clinicoimmunologic research 117 patients with cervical cancer, who were exposed to specific antitumoral therapy (combined radial therapy), have been surveyed. All patients were at the age from 30 to 70 years. **Results.** The value of differences on the investigated indicators of cellular link of immune system in favor of additional application of adoptive immunotherapy was firm according to investigated parameters for patients with cervical cancer of II stage and III stage

Keywords: cervical cancer, combined radial therapy, specific immunotherapy, adoptive immunotherapy.

About authors:

Kenbaeva Dinara Kumarovna — candidate of medical sciences, head of gynecology unit of Astana City Oncology Dispensary, the Republic of Kazakhstan, e-mail: dikenb@mail.ru, office number: (+7172 542 030)

List of the Literature:

1. Domingo D. S. Melanoma and nonmelanoma skin cancers and the immune system / D. S. Domingo, E. D. Baron // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 624. — P. 187–202.
2. Yang L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression / L. Yang, Y. Pang, H. L. Moses // *Trends Immunol.* — 2010. — Vol. 31 (6). — P. 220–227.
3. Smith R. T. Cancer and the immune system / R. T. Smith // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 41 (4). — P. 841–850.
4. Riminton D. S. Managing the risks of immunosuppression / D. S. Riminton, H. P. Hartung, S. W. Reddel // *Curr. Opin. Neurol.* — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 217–223.
5. Futisova L. I. Phagocytic activity of free pulmonary macrophages after gamma-irradiation / L. I. Futisova // *Medical actinology.* — 1997. — № 5. — P. 74–76.
6. Phillips A. W. The impact of clinical guidelines on surgical management in patients with breast cancer / A. W. Phillips, J. D. Fenwick, U. K. Mallick // *Clinical Oncology.* — 2003. — Vol. 15 (8). — P. 485–489.
7. Tanatova Z. A. Features and rising of efficient treatment of cancer of women reproductive system in the Semipalatinsk Test Site region: dis. ... Dr. of medical sciences: 14.00.14: protected 5/11/2007: ap. 2/5/2008 / Z. A. Tanatova. — Astana, 2007. — 257 P. — Bibliogr.: P. 226–257.