

УДК 618.146-006.6-085.849.1-059:615.37

*Д.К. Кенбаева***ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЕЕ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ***Городской онкологический диспансер, Астана, Республика Казахстан***Контактная информация***Кенбаева Динара Кумаровна, заведующая гинекологическим отделением Городского онкологического диспансера г. Астана***адрес:** 0100000, Р. Казахстан, г. Астана, пр-т Шакарима Кудайбердиева, д. 24/1, кв. 116; тел.: 8(701)543-0599**e-mail:** dikenb@mail.ru

Статья поступила 30.09.2012, принята к печати 31.10.2012.

Резюме

Проведено исследование динамики показателей гуморального звена иммунной системы у 77 больных раком шейки матки IB и III стадий при проведении сочетанной лучевой терапии и комбинации с иммунотерапией путем определения содержания иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови. Выявлено, что при использовании комбинированной терапии имеется тенденция к коррекции показателей гуморального иммунитета за счет повышения концентрации иммуноглобулинов и снижения – иммунных комплексов.

Ключевые слова: рак шейки матки; лучевая терапия; иммунотерапия; гуморальный иммунитет.*D.K. Kenbaeva***CONDITIONS OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER IN RADIOTHERAPY AND IN ITS COMBINATION WITH IMMUNOTHERAPY***Oncologic dispensary, Astana, Kazakhstan***Abstract**

The investigation of dynamics of indicators of a immune system humoral link is carried out at 77 patients with cervical cancer of IB and the III stage at carrying out radiation therapy and a combination with a immunotherapy by definition of the maintenance of antibodies and circulating immune complexes at blood. It is revealed that when using the combined therapy there is a tendency to correction of humoral immunity indicators at the expense of increase of concentration of antibodies and immune complexes decrease.

Key words: cervical cancer; radiotherapy; immunotherapy; humoral immunity.**Введение**

Состояние гуморального иммунитета не относится к числу ключевых показателей, обуславливающих основные механизмы противоопухолевой иммунной резистентности [2]. Гораздо более значительную роль в состоянии противоопухолевого иммунитета играют, как известно, клеточные механизмы [8; 9].

В то же время известно, что развитие злокачественных новообразований сопровождается определенными изменениями со стороны гуморального иммунитета, и последние имеют патогенетическое значение. В частности, ряд авторов указывают на возможность «маскировки» опухолей гуморальными факторами – компонентами системы гемостаза и иммунными комплексами [1; 3]. Тем не менее, другие исследователи указывают на возможность формирования полных антител к опухолевым тканям [5]. Кроме того, само по себе состояние гуморального иммунитета является существенным индикатором, позволяющим оценивать общий уровень иммунной, в том числе противоопухолевой, защиты. В частности, определенное значение в изучении состояния общего иммунитета имеет определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижение содержания которых в крови свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета, неполноценности антител, а выраженное повышение – о подавлении механизмов элиминации ЦИК за счет уменьшения функциональных свойств фагоцитирующих клеток [6].

Одним из наиболее перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований в настоящее время считается активация собственного противоопухолевого иммунитета организма [7]. При этом возможны два основных пути его коррекции – активация специфических механизмов противоопухолевого иммунитета и неспецифическое повышение иммунной резистентности [4]. В то же время, следует указать на тот факт, что непосредственная активация противоопухолевых механизмов является, по мнению большинства авторов, более адекватным путем лечения.

Цель исследования – оценка степени нарушений гуморального иммунитета у больных раком шейки матки при сочетанной лучевой терапии и при комбинации ее с иммунотерапией.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Областного онкологического диспансера №2 г. Семей и Областного онкологического диспансера г. Астаны в 2006–2009 гг.

Критерии исключения: 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 3 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.

Было обследовано 77 больных РШМ в возрасте от 36 до 66 лет (ср. $53,0 \pm 2,3$ года). 40 обследованных имели IIB клиническую стадию заболевания ($T_{26}N_0M_0$), 37 – III клиническую стадию ($T_{2-3}N_{0-1}M_0$).

В зависимости от лечения все больные были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 41 пациентки, получавшие только сочетанную лучевую терапию (СЛТ), в том числе 21 – с РШМ IIB клинической стадии, 20 – с РШМ III клинической стадии; 2-ю группу составили 36 пациенток, которые в сочетании с СЛТ получали специфическую иммунотерапию (СЛТ+СИТ по клиническим стадиям – 19 и 17 соответственно). Группы были сравнимы по возрасту больных и стадиям злокачественного новообразования.

СЛТ осуществлялась в виде дистанционной гамма-терапии, чередуясь с сеансами внутриволостной гамма-терапии. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения при завершеном курсе – 40 Гр. Внутриволостное облучение осуществлялось до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр в точке А.

СИТ проводилась по методике, включающей реинфузию аутолимфоцитов, инкубированных с опухолевыми антигенами и стимулятором роста Т-лимфоцитов и хелперным фактором для киллеров (интерлейкин-2 – ронколейкин, Биотех, РФ).

Обследования проводились при поступлении больных для лечения в стационары онкологических диспансеров, до начала специфической противоопухолевой терапии.

Для определения показателей гуморального иммунитета у больных осуществлен количественный анализ содержания иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в крови методом радиальной иммунодиффузии в геле, определение ЦИК в сыворотке крови пациентов проводилось преципитацией ПЭГ.

В качестве контрольной группы обследованы 45 практически здоровых женщин-добровольцев в возрасте от 30 до 67 лет (средний – $50,3 \pm 2,0$ года).

Для статистического анализа полученных данных использованы параметрические и непараметрические методы. В качестве параметрического метода применен анализ статистической значимости различий по Стьюденту (при соответствии результатов теста Колмогорова-Смирнова параметрам нормального или близкого к нормальному распределения и равенстве дисперсий в группах), непараметрического – по критерию Манна-Уитни, проведенные с использованием пакета для статистического анализа SPSS Statistics 17.0.1.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при обследовании больных раком шейки матки IIB ст. при проведении сочетанной лучевой терапии, представлены в табл. 1, III ст. – в табл. 2.

На фоне проведения СЛТ у больных раком шейки матки IIB стадии отмечалось снижение содержания иммуноглобулинов основных классов в

крови. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между показателями до начала терапии и на фоне ее проведения, различия с контрольной группой достигли степени значимости по содержанию IgA ($p < 0,05$). Уровень IgM относительно исходного снижался незначительно. Если до начала СЛТ было выявлено статистически незначимое превышение содержания IgG над уровнем, зарегистрированным в контрольной группе, то при проведении СЛТ была выявлена динамика к его снижению.

Статистически значимых различий с исходным средним уровнем содержания ЦИК в ходе проведения сочетанной лучевой терапии в данной группе обследованных больных выявлено не было, но отмечена тенденция к его повышению, и различия с контрольной группой достигли $115,4\%$ ($p < 0,01$).

Т.е. в ходе СЛТ было выявлено снижение общего содержания иммуноглобулинов в крови больных РШМ IIB ст. относительно контрольной группы на фоне превышения концентрации ЦИК.

При раке шейки матки III ст. проведение СЛТ приводило к развитию статистически значимых изменений – в первую очередь в сравнении с контрольной группой, но также и в динамике.

Степень снижения концентрации IgA достигла $25,4\%$ относительно контрольной группы ($p < 0,05$), IgM – $25,8\%$ ($p < 0,05$). Исходно статистически незначимо сниженный уровень IgM уменьшился в ходе СЛТ на $25,8\%$ относительно среднего показателя контрольной группы ($p < 0,05$).

Относительное снижение концентрации IgG в крови, в исходном периоде исследования бывшее минимальным, в ходе проведения СЛТ достигло уровня статистической значимости (на $19,3\%$, $p < 0,05$).

Содержание ЦИК увеличилось относительно исходного, но степень превышения показателя над контрольным была статистически значимой и составила $359,8\%$ ($p < 0,01$).

Таким образом, и на фоне СЛТ различия между группами больных РШМ IIB и III ст. заключались в основном в более выраженном повышении содержания ЦИК в крови.

В табл. 3–4 представлены данные, характеризующие результаты применения комбинированной терапии (СЛТ + СИТ).

У больных РШМ IIB ст. при проведении СЛТ+СИТ наблюдалось статистически незначимое превышение содержания иммуноглобулинов всех основных классов над показателями группы СЛТ. При этом значимые различия с контрольной группой по концентрации IgA и IgM, выявленные при проведении СЛТ, были скорректированы при СИТ.

В то же время, уровень ЦИК в основной группе не имел значимых различий между группами больных и в обеих значимо превышал средний показатель контрольной группы.

В табл. 4 представлены показатели гуморального звена иммунитета в сравниваемых группах больных РШМ III ст. Показатели гуморального звена иммунитета в данной группе также имели определенную тенденцию к нормализации, то есть в сторону повышения содержания иммуноглобулинов основных классов в крови. Однако ни по одному из данных параметров существенных различий между группами больных не было зарегистрировано ($p > 0,05$).

Кроме того, отмечавшееся умеренное снижение содержания ЦИК не позволило добиться какой бы то ни было коррекции относительно их содержания в контрольной группе.

Таблица 1

Динамика показателей гуморального звена иммунитета у больных раком шейки матки IIВ ст. при проведении сочетанной лучевой терапии

Показатель	Контрольная группа, n=45	Больные РШМ IIВ ст., n=21		P1	P2	P3
		До начала СЛТ	На фоне СЛТ			
IgA, г/л	1,38±0,08	1,16±0,09	1,09±0,07	>0,05	<0,05	>0,05
IgM, г/л	1,86±0,11	1,55±0,09	1,43±0,09	<0,05	<0,05	>0,05
IgG, г/л	10,55±0,59	11,24±0,73	9,76±0,57	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ЕОП	11,7±0,8	23,7±2,1	25,2±1,8	<0,01	<0,01	>0,05

P1 – статистическая значимость различий больные / контроль до начала противоопухолевой терапии,
P2 – статистическая значимость различий больные / контроль на фоне проведения противоопухолевой терапии,
P3 – различие показателей до начала и на фоне терапии.

Таблица 2

Динамика показателей гуморального звена иммунитета у больных раком шейки матки III ст. при проведении сочетанной лучевой терапии

Показатель	Контрольная группа, n=45	Больные РШМ III ст., n=20		P1	P2	P3
		До начала СЛТ	На фоне СЛТ			
IgA, г/л	1,38±0,08	1,08±0,07	1,03±0,07	<0,05	<0,05	>0,05
IgM, г/л	1,86±0,11	1,70±0,12	1,38±0,09	>0,05	<0,05	<0,05
IgG, г/л	10,55±0,59	9,57±0,61	8,51±0,52	>0,05	<0,05	>0,05
ЦИК, ЕОП	11,7±0,8	49,5±3,7	53,8±4,1	<0,01	<0,01	>0,05

P1 – статистическая значимость различий больные / контроль до начала противоопухолевой терапии,
P2 – статистическая значимость различий больные / контроль на фоне проведения противоопухолевой терапии,
P3 – различие показателей до начала и на фоне терапии.

Таблица 3

Динамика показателей гуморального звена иммунитета у больных раком шейки матки IIВ ст. при проведении СИТ после лучевой терапии

Показатель	Контрольная группа, n=45	Больные РШМ IIВ ст.		P1	P2	P3
		До начала СЛТ, n=21	На фоне СЛТ+СИТ, n=19			
IgA, г/л	1,38±0,08	1,09±0,07	1,18±0,07	<0,05	>0,05	>0,05
IgM, г/л	1,86±0,11	1,43±0,09	1,60±0,10	<0,05	>0,05	>0,05
IgG, г/л	10,55±0,59	9,76±0,57	10,22±0,58	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ЕОП	11,7±0,8	25,2±1,8	26,4±1,84	<0,01	<0,01	>0,05

P1 – статистическая значимость различий больные / контроль до начала противоопухолевой терапии,
P2 – статистическая значимость различий больные / контроль на фоне проведения противоопухолевой терапии,
P3 – различие показателей до начала и на фоне терапии.

Таблица 4

Динамика показателей гуморального звена иммунитета у больных раком шейки матки III ст. при проведении СИТ после лучевой терапии

Показатель	Контрольная группа, n=45	Больные РШМ III ст.		P1	P2	P3
		На фоне СЛТ, n=20	На фоне СЛТ+СИТ, n=17			
IgA, г/л	1,38±0,08	1,03±0,07	1,16±0,07	<0,05	<0,05	>0,05
IgM, г/л	1,86±0,11	1,38±0,09	1,44±0,09	<0,05	<0,05	>0,05
IgG, г/л	10,55±0,59	8,51±0,52	9,35±0,54	<0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ЕОП	11,7±0,8	53,8±4,1	47,9±3,4	<0,01	<0,01	>0,05

P1 – статистическая значимость различий больные / контроль до начала противоопухолевой терапии,
P2 – статистическая значимость различий больные / контроль на фоне проведения противоопухолевой терапии,
P3 – различие показателей до начала и на фоне терапии.

Заключение

В целом полученные данные свидетельствуют как о значительных нарушениях показателей иммунной реактивности со стороны гуморального

звена системы иммунитета, так и о развитии динамики к ее коррекции при применении метода иммунотерапии. Однако нарушения, в первую очередь со стороны содержания ЦИК, сохраняются и в группе комбинированного лечения.

Литература

1. Гадецкая Н.А. Специфические показатели гуморального иммунитета у больных раком молочной железы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
2. Гордиенко С.П. К вопросу о противоопухолевом иммунитете // Вопросы онкологии. – 1997. – № 4. – С. 87–90.
3. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабораторное дело. – 1981. – №8. – С. 493–5.
4. Танатова З.А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Астана, 2007. – 44 с.

5. Тюрева И.И. Опухолевые антигены // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 3. – С. 189–209.
6. Kryczek I., Zou L., Rodriguez P. et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian cancer // J Exp Med. – 2006. – 203. – P. 871–81.
7. Lesterhuis W.J., Haanen J.B., Punt C.J. Cancer immunotherapy – revisited // Nat Rev Drug Discov. – 2011. – 10(8). – P. 591–600.
8. Matsuzaki J., Qian F., Luescher I. et al. Recognition of naturally processed and ovarian cancer reactive CD8+ T cell epitopes within a promiscuous HLA class II T-helper region of NY-ESO-1 // Cancer Immunol Immunother. – 2008. – 57. – P. 1185–95.
9. Sato E., Olson S.H., Ahn J. et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer // Proc Natl Acad Sci USA. – 2005. – 102. – P. 18538–43.

НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

