



Гуморальные факторы иммунитета и фагоцитарные механизмы у больных раком шейки матки

А.К. Макишев¹, Д.К. Кенбаева², З.А. Манамбаева³, Ф.Н. Каримова⁴

¹Медицинская академия «Астана»;

²Городской онкологический диспансер г.Астана;

³Государственный медицинский университет, г.Семей, Казахстан;

⁴кафедра онкологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан

Проведено комплексное иммунологическое обследование 60 больных раком шейки матки II ст. Определены показатели гуморального и фагоцитарного звеньев системы иммунитета. Выявлено отсутствие иммунодефицитного состояния по гуморальному звену. Результаты исследования показателей фагоцитарного звена свидетельствуют об увеличении его функциональной активности и наличии дисбаланса между поглотительной и переваривающей функцией клеток.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунитет, фагоцитоз

АКТУАЛЬНОСТЬ. Уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы остаётся высоким [1,2]. Проблема их ранней диагностики и адекватного лечения, позволяющего добиться хороших отдалённых результатов, далека от решения. В то же время, имеются результаты ряда исследований, позволяющие говорить о высокой эффективности применения методов, направленных на коррекцию иммунного статуса больных с различными формами злокачественных новообразований [3,4].

Поэтому выявление особенностей состояния иммунной системы и их учёт и коррекция в ходе противоопухолевой терапии остаются актуальными как в онкологической практике, так и при проведении научных исследований в этой области. Основные механизмы противоопухолевого иммунитета – клеточные, однако состояние гуморального и фагоцитарного звеньев его играет определённую патогенетическую роль [5].

В частности, достаточно широко в своё время обсуждалась негативная роль комплексной иммунопатологии при злокачественных новообразованиях, связанная с возможностью «защиты» опухолевых клеток от воздействия иммунных механизмов за счёт их маскирования депонированными в тканях иммунными комплексами [6]. Аналогичную роль, по мнению некоторых исследователей, играет неполная функциональность неспецифического звена иммунной системы при наличии в организме противоопу-

холевых антител. Реакции «антиген-антитело» не приводят тогда к активации каскада реакций, влекущих гибель клеток, и могут вдобавок способствовать стимуляции митотической активности [7].

Напротив, необходимым условием функционирования иммунных механизмов вообще является первичное распознавание антигена, осуществляемое клетками фагоцитарного звена. Вдобавок, именно адекватное функционирование системы фагоцитоза обеспечивает окончательную элиминацию продуктов реакции «антиген-антитело», в том числе при воздействии антител на клеточные антигенные детерминанты.

Активация воспалительных реакций и угнетение функциональной активности системы фагоцитоза, развивающаяся у больных со злокачественными новообразованиями, может обуславливать в значительной мере неэффективность противоопухолевого иммунитета.

До настоящего времени, однако, остаются спорными вопросы как о направленности и выраженности реакции этих механизмов иммунной системы на развитие злокачественного новообразования, так и об их патогенетическом и саногенетическом значении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определение особенностей показателей гуморального и фагоцитарного иммунитета у больных раком шейки матки II степени.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе Регионального онкологического диспансера №2 г. Семей и Городского онкологического диспансера г. Астана в 2006–2010 гг. Были обследованы 21 больная раком шейки матки в возрасте от 36 до 65 лет (основная группа). Все обследованные больные имели II клиническую стадию заболевания (T26N0M0). Средний возраст больных по группе составил $52,1 \pm 2,2$ года.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых женщин, добровольцев, в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст $50,8 \pm 1,6$ года), подвергнутых комплексному клиническому (для исключения диагноза злокачественного новообразования) и иммунологическому обследованию в тех же условиях, что и пациентки с раком шейки матки.

Определяющими факторами выделения этой группы больных послужили: недостаточная во многих случаях эффективность лучевой терапии; отсутствие общей концепции влияния иммунных механизмов на течение и результаты лечения рака шейки матки; отсутствие достоверных данных о воздействии сочетанной лучевой терапии на различные компоненты функционирования иммунной системы.

Критериями включения больных в исследование служили: наличие и соответствующая клиническая стадия злокачественного новообразования; возраст; наличие письменного информированного согласия больных на исследование, включая дополнительные обследования (забор крови). Критериями исключения служили: отказ от участия в исследовании (после дачи письменного согласия также подтвержденный в письменном виде); неполнота обследования на каждом этапе; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, сопровождающихся изменениями иммунной реактивности [8].

Проводилась сочетанная лучевая терапия, состоящая из дистанционной и внутриволостной гамма-терапии. Дистанционную гамма-терапию проводили на область первичной опухоли и зоны возможного параметрального и лимфогенного распространения опухоли, чередуя с сеансами внутриволостной гамма-терапии. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения составила 40 Гр. Внутриволостное облучение осуществлялось методом введения метрокольпостатов и радиоактивных источников низкой активности до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр в точке А или источников высокой активности (последовательное автоматизированное введение на аппарате «Агат-В»).

Обследования проводились при поступлении больных для лечения в стационары онкологических диспансеров, до начала лучевой терапии и на фоне её проведения (4 недели).

Для определения особенностей гуморального иммунитета у больных проводился количественный анализ содержания иммуноглобулинов (Ig) методом радиальной иммунодиффузии в геле, определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сывортке преципитацией полиэтиленгликолем. Показатели фагоцитарного иммунитета оценивали путём определения процента фагоцитирующих клеток (фагоцитоз, %) и фагоцитарного числа (ФЧ) в тесте со взвесью бактериальных клеток (ФЧ1 – после 1 часа инкубации, ФЧ2 – после дополнительной 3-часовой инкубации отмытых лейкоцитов в питательной среде), тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест): спонтанный и стимулированный [9].

Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, а также равенства дисперсий [10].

При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрические методы анализа – в независимых выборках – по критерию χ^2 , в динамике наблюдения – по критерию Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Со стороны содержания иммуноглобулинов основных классов у больных раком шейки матки II степени имелись лишь умеренные изменения, свидетельствующие об угнетении некоторых механизмов формирования антител или их повышенном потреблении, а также, вероятно, и снижении элиминации циркулирующих иммунных комплексов (табл.1).

При исходном обследовании и на фоне проведения СЛТ отмечалось снижение содержания иммуноглобулинов основных классов в крови. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между показателями до начала терапии и на фоне её проведения, различия с контрольной группой достигли степени достоверности по содержанию IgA ($p < 0,05$). Уровень IgM относительно исходного снижился незначительно.


ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ II СТ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Контрольная группа (n=40)	Больные РШМ II ст. (n=21)		P1/1	P2/1	P3/1	P1/2	P2/2	P3/2
		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

Примечание: P1 – статистическая значимость различий с контролем до начала противоопухолевой терапии, P2 – с контролем на фоне проведения противоопухолевой терапии, P3 – до начала и на фоне терапии

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАГОЦИТОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ II СТ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Контрольная группа (n=40)	Больные РШМ II ст. (n=21)		P1/1	P2/1	P3/1	P1/2	P2/2	P3/2
		До начала СЛТ	На фоне СЛТ						
Фагоцитоз, %	25,6±1,7	33,9±2,5	27,4±1,9	-	>0,05	-	<0,05	-	<0,05
ФЧ1	4,4±0,2	5,2±0,3	4,7±0,2	-	-	>0,05	<0,05	>0,05	-
ФЧ2	0,9±0,1	2,8±0,3	3,1±0,4	<0,01	<0,01	>0,05	-	-	-
ФЧ2/ФЧ1	20,5±1,7	53,8±4,5	66,0±5,9	-	-	>0,05	<0,01	<0,01	-
НСТ спонт.	17,5±1,4	23,4±1,6	16,6±1,4	-	>0,05	-	<0,05	-	<0,05
НСТ стим.	26,2±1,8	39,3±2,5	21,8±1,6	<0,05	>0,05	<0,01	-	-	-
ИС НСТ, %	49,7±3,5	67,9±5,5	31,3±2,4	-	-	-	<0,05	<0,05	<0,01

Примечание: P1 – статистическая значимость различий с контролем до начала противоопухолевой терапии, P2 – с контролем на фоне проведения противоопухолевой терапии, P3 – до начала и на фоне терапии

Определённые особенности были выявлены и по содержанию IgG. Если до начала СЛТ было выявлено недостоверное превышение данного показателя над контрольной группой, то при её проведении была выявлена динамика к его снижению.

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

Клетки фагоцитарно-макрофагальной системы играют существенную роль в осуществлении иммунных реакций, в том числе противоопухолевого иммунитета, поскольку являются одним из основных компонентов системы представления антигена, а также осуществляют свои функции при деструкции опухолевой ткани.

Рядом авторов представлены данные, свидетельствующие как об угнетении [11], так и о возможной активации [12] фагоцитарных механизмов при злокачественных новообразованиях.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии разнонаправленной реакции различных механизмов фагоцитоза и внутриклеточного лизиса при опухолях женской репродуктивной системы, зависящих как от нозологии, так и от проводимого лечения. В частности, данные, характеризующие показатели фагоцитоза у больных раком шейки матки II ст., представлены в таблице 2.

В частности, относительное число активно фагоцитирующих клеток среди циркулирующих фагоцитов снижалось в сравнении с исходным, статистически значимо превышающим контрольный показатель, уровнем. Одновременно наблюдалось уменьшение



среднего значения фагоцитарного числа 1, незначимое по отношению к уровню до начала СЛТ, но, в то же время, нивелирующее различия с контрольной группой. Параллельно отмечалось повышение фагоцитарного числа 2, степень различий по данному показателю с контрольной группой достигла 244,4% в сторону превышения. Аналогично значительно и статистически достоверно было повышено соотношение ФЧ1/ФЧ2 – на 222,5% относительно контроля, хотя различия между исходным показателем и его состоянием на фоне терапии были недостоверными.

Результаты исследования показателей фагоцитарного звена свидетельствуют об увеличении его функциональной активности и наличии дисбаланса между поглотительной и переваривающей функцией клеток.

Общая характеристика гуморального иммунитета у обследованных больных свидетельствует о его угнетении. Однонаправлены, но ещё более выражены изменения показателей фагоцитарного звена. Несмотря на неспецифичность использованных методов, результаты их применения говорят сами за себя. Отмечается нецеленаправленная, судя по результатам, активация гуморальных механизмов (повышение содержания ЦИК на фоне выраженного снижения функциональной активности фагоцитоза). Указанная картина вполне укладывается в концепцию функциональной недостаточности иммунитета при злокачественных новообразованиях, выдвинутую ещё в 60-е годы прошлого века [13]. По нашему мнению, практически невозможно компенсировать подобные изменения только за счёт стимуляции непосредственно противоопухолевых механизмов. Мы солидаризуемся с разработчиками подходов к активации неспецифического звена иммунной системы и стимуляции конечных этапов процесса распознавания и элиминации чужеродного генетического материала [14]. В этом направлении нами проведены дальнейшие исследования и разработки способов лечения.

Таким образом, выявленные особенности показателей гуморального и фагоцитарного звеньев системы иммунитета могут свидетельствовать о наличии определённой их роли в формировании иммунодефицитного состояния, реализующегося в процессе проведения специфической противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзыкулов Ж.А. Онкологическая помощь населению Республики Казахстан. Современная ситуация и перспективы /Ж.А.Арзыкулов// Онкология и радиология Казахстана. - 2002. - №1. – С.5-6
2. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer / R.Sankaranarayanan // Int J. Gynaecol Obstet. – 2006. – Vol.95, Suppl 1:S205-210
3. Barnett B.G. Regulatory T cells: a new frontier in cancer immunotherapy /B.G.Barnett [et al.] // Adv Exp Med Biol. 2008;622:255-260
4. Michielin O. New developments in cancer immunotherapy /O. Michielin [et al.] // Rev Med Suisse. 2008 Vol.21;4(158):1248-1251
5. Cueni L.N. The lymphatic system in health and disease /L.N.Cueni, M.Detmar // Lymphat Res Biol. – 2008. – Vol.6(3-4). – P.109-122
6. Dorosevich A.E. Circulating and tumor tissue-bound immune complexes in patients with breast cancer /A.E.Dorosevich // Arkh Patol. 2003;45(7):30-36
7. Iatropoulos M.J. Proliferation markers /M.J. Iatropoulos, G.M. Williams // Exp Toxicol Pathol. 2004. Vol.48(2-3):175-181
8. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии /В.Т.Долгих// Феникс, Ростов-на-Дону, 2007
9. Гордиенко Г.И. Способ исследования поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови методами фагоцитоза и НСТ-теста /Г.И. Гордиенко / Патент Российской Федерации RU2249215
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика /С.Гланц. - Пер. с англ. - М., Практика. - 1998. - 459 с.
11. Junankar S.R. Analysis of immune cell infiltrates during squamous carcinoma development / S.R. Junankar [et al.] // J. Investig Dermatol Symp Proc. – 2006. – Vol.11(1). – P.36-43
12. Dirx A.E. Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis /A.E. Dirx [et al.] // J Leukoc Biol. – 2006. – Vol.80(6). – P.1183-1196
13. Piessens W.F. Evidence for human cancer immunity. A review / W.F.Piessens // Cancer. 1990 Dec;26(6):1212-1220
14. Вальд М. Системная энзимотерапия в онкологии /М.Вальд [и др.] // Практическое руководство для врачей.- Санкт-Петербург. -1999. – 158 с.



Summary

Humoral factors of immunity and phagocytic mechanisms in patients with cervical cancer

A.K. Makishev, D.K. Kenbaeva, Z.A. Manambaeva, F.N. Karimova

A comprehensive immunological study of 60 patients with cervical cancer II class was carried out. Indicators of humoral and phagocytic links of the immune system were identified. The absence of immune deficiency on the humoral links was revealed. Results of the study parameters of phagocytic links showed an increase in its functional activity and the presence of an imbalance between the absorptive and digestive function of the cells.

Key words: cervical cancer, immunity, phagocytosis

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Д.К. Кенбаева - заведующая отделением гинекологии
Городского онкологического диспансера;
Республика Казахстан, г. Астана, ул. Махтумкули, 3
E-mail: dikenb@mail.ru