DOI: 10.38096/2181-5674.2020.2.00085

УДК: 616-006.66(611.663)

ПЕРЕСТРОЙКА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Захирова Наргиза Нигматовна, Адылходжаев Аскар Анварович, Ахмедов Одил Мухамеджанович, Османова Эльнара Зодиевна, Сайдахмедова Вилоят Амридиновна
Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ БИЛАН БЕМОРЛАРДА ИММУНИТЕТНИНГ ҚАЙТА ҚУРИЛИШИ

Захирова Наргиза Неъматовна, Адылходжаев Аскар Анварович, Ахмедов Одил Мухамеджанович, Османова Эльнара Зодиевна, Сайдахмедова Вилоят Амридиновна
Республика ихтисослашган онкология ва радиология илмий амалий маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

REVISION OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH LOCAL CERVICAL CANCER

Zakhirova Nargiza Nigmatovna, Adylkhodjaev Askar Anvarovich, Akhmedov Odil Mukhamedzhanovich, Osmanova Elnara Zodievna, Saidakhmedova Viloyat Amridinovna
Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: askar1981@mail.ru

Аннотация. *Долзарблиги. Иммунитет тизимдаги тартибга солишнинг асосий таркибий қисми Т ва В лимфоцитларнинг ўзаро таъсири ва уларнинг субпопуляцияси ҳисобланади. Шубҳасиз, маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратонидаги патологик жараён иммунитет тизимининг ҳужайралари механизмларининг компенсатор стимуляцияси билан бирга бўлган. Материал ва усуллар. Ушбу ишда кимётерапия, нур терапияси, шунингдек жарроҳлик амалиёти ўтказган 141 нафар маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони беморда ҳужайрали ва гуморал иммунитетнинг бузилиши ўрганилди. Натижалар ва муҳокама. Саратонга хос бўлган иммуннодепрессия аломатлари ўрганилган барча гуруҳларда аниқ кузатилди, чунки организмнинг ўсмага қарши табиий қаршилигини камайтириш учун ўсма ўзининг иммунитет пасайтириш механизмларидан фойдаланади. Шундай қилиб, иммунитетнинг бузилиши етарли даражада баҳоланмаган ҳолда, энг мақбул режимда асосий даволаниш учун тўсиқ пайдо бўлади, бу унинг самарадорлигини камайтиради ва беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради. Хулоса. Саратонга хос бўлган иммуннодепрессия аломатлари ўрганилган барча гуруҳларда аниқ кузатилди, чунки организмнинг ўсмага қарши табиий қаршилигини камайтириш учун ўсма ўзининг иммунитет пасайтириш механизмларидан фойдаланади.*

Калит сўзлар*: бачадон бўйни саратони, ҳужайрали ва гуморал иммунитет, цитокинлар.*

Abstract. *Relevance. The main component of regulation in the immune system is the interaction of T- and B-class lymphocytes and their subpopulations. Obviously, the pathological process in cervical MR was accompanied by compensatory stimulation of the cellular mechanisms of the immune system. Material and methods. In this work, violations of cellular and humoral immunity were studied in 141 patients with locally advanced cervical cancer (MRCM) who underwent chemotherapy, radiation therapy, and also surgical treatment. Results and discussion. Specific cancer immunosuppression was clearly visible in all the studied groups, since the tumor also uses its immune suppression mechanisms to reduce the body's natural antitumor resistance. Consequently, with an inadequate assessment of immune disorders, a barrier appears for the main treatment in the optimal mode, reducing its effectiveness and worsening the quality of life of patients. Output. Specific cancer immunosuppression is clearly visible in all groups, since the tumor also uses its immune system suppression mechanisms to reduce the body's natural antitumor resistance.*

Key words*: cervical cancer, cellular and humoral immunity, cytokines.*

Актуальность. Анализ современных результатов научных исследований показал, что 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] а также, сопровождает течение большинства форм злокачественных опухолей [3]. Практически все виды лечения новообразований, в том числе, и рака шейки матки (РШМ) - хирургический, химиотерапия, лучевая терапия, в свою очередь неблагоприятно воздействуют на иммунную систему больных [4]. В патогенезе местнораспространенным раком шейки матки (МР РШМ) цитокины играют существенную роль. «Цитокины регулируют развитие местных защитных реакций организма в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. TNF-α является провоспалительным цитокином, продуцируемым различными клетками, включая активированные Т-клетки, кератиноциты и клетки Лангерганса, он оказывает многочисленные эффекты при развитии иммунного ответа, запуская активацию и набор воспалительных клеток, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-8, и активацию факторов ядерной транскрипции, таких как NF-κB для поддержания иммунного ответа. При МР РШМ, TNF-α повышает пролиферацию кератиноцитов in vitro, влияет на васкуляризационные процессы, способствует повышенной экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, вовлеченных в миграцию Т-клеток, также, повышает продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который ведет к пролиферации сосудов [7]. Согласно современным стандартам лечения больным на сегодняшний день проводятся высокотехнологические, расширенные операции, высокодозная химиотерапия, сочетанная лучевая терапия, таргетная терапия. Однако интенсификация основного лечения приводит к развитию выраженных функциональных и количественных нарушений в иммунной системе, которые реализуются аутоиммунными, аллергическими и инфекционными осложнениями. Развившиеся осложнения, в свою очередь, препятствуют проведению основного лечения в оптимальном режиме, снижая его эффективность и ухудшая качество жизни пациентов [3, 5]. Поэтому на современном этапе уделяется большое внимание состоянию иммунной системы онкологических больных и применению иммунокорригирующей терапии в процессе комплексного лечения пациентов [2, 6].

Целью исследования явилась оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета больных с местнораспространенным раком шейки матки на разных этапах лечения.

Материал и методы. В исследование включены 141 больная с МР РШМ со стадией заболевания T2b-4aN0-1M0, с осложненным течением и прогрессирование заболевания, на фоне проведенной химиолучевой терапии или рецидив заболевания, после проведенного комбинированного или комплексного лечения, из них 12 пациенток первично выявленные больные со стадией T4aN0-1M0. Всем исследуемым пациенткам проводилась операция передняя экзентерация органов малого таза (табл. 1).

У наибольшего количества пациенток – 122 (86,5%) морфологически верифицирована плоскоклеточная карцинома с дифференцировкой G2 и G3, у 18 (12,7%) больных аденокарцинома, у одной больной – мезонефроидный рак 4,8%. Возраст обследуемых больных колебался от 32 до 61лет, средний возраст составил 47,1 лет. Все исследуемые больные были разделены на 2 группы: контрольная (группа сравнения) - 62 (43,9%) больных, которым проводилась стандартная передняя экзентерация органов малого таза ЭМТ) без пластики тазового дна; основная – 79 (52%) пациенток, после ЭМТ с одномоментной пластикой тазового дна. Для оценки клеточного звена иммунитета использован метод простой радиальной иммунодиффузии Mancini G et.al. (1965) с использованием стандартных моноспецифических антисывороток российского производства (НИИ микробиологии им. Н. И. Мечникова, г. Москва); определение показателей гуморального звена иммунитета в сыворотке периферической крови изучены иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) методом И. Г. Овсянникова и соавт., (1985), В. Б. Гервазиева, (1987).

Результаты. Основным компонентом регуляции в иммунной системе является взаимодействие лимфоцитов Т-и В-классов и их субпопуляций. При РШМ наблюдается компенсаторная стимуляция клеточного звена иммунитета. Так как абсолютное число общих Т-лимфоцитов достоверно выросло в 1,3 раза у больных группы сравнения и в 1,7 раза чем у больных основной группы, также наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания Т-лимфоцитов в обеих группах. Кроме того, абсолютное количество Т-супрессоров, как и процентное было статистически значимо повышено у больных 1 группы ($P<0,001$), а у больных основной группы снизилось по сравнению с контрольными значениями. Выявлена нарушенная сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров, которая сопровождалась резкой стимуляцией хелперной субпопуляции и на этом фоне отмечалось достоверное уве-

личение Т-супрессоров у больных обеих групп (табл. 2).

При оценке изменений в гуморальном звене иммунитета у больных МР РШМ выявлено значимое повышение - лимфоцитов по сравнению с контрольными значениями в 1,3 раза у больных группы сравнения и 1,5 раза – основной группы. Аналогичная картина наблюдалась и в процентном отношении в обеих группах. Как видно из таблицы 2, при МР РШМ в крови повышено содержание иммуноглобулина А (превышает нормальные показатели в 2,0-2,9 раза), преобладающего в составе иммунных комплексов.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от первичного лечения и по стадиям заболевания

TNM	Химиотерапия n=49		Химиолучевая терапия n=43		Сочетанная лучевая терапия n=38		Хирургическое лечение +ХЛТ, n=11	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
T2bN0-1M0 IIБ	23	46,9	19	44,2	7	18,4	8	72,7
T3a-N0-1M0IIIA-B	26	53	24	55,8	31	81,6	3	27,3

Таблица 2. Изменения показателей гуморального звена иммунитета у обследованных больных с МР РШМ.

Показатели	КГ (n=30)	Группа сравнения (n=62)	Основная группа(n=79)
В-лимфоциты, %	13,2±0,42	17,3±0,17***	19,9±0,19***^^^
В-лимфоциты·10^9/л	0,45±0,07	0,86±0,09***	0,64±0,013**^
IgA (г/л)	2,93±0,09	5,89±0,07***	8,58±0,10***^^^
IgM (г/л)	1,66±0,08	1,96±0,09*	3,86±0,0***^^^
IgG (г/л)	15,98±0,51	19,47±0,36***	21,87±0,84***^^
ЦИК, усл.ед	50,0±2,5	127,6±2,3***	176,5±3,9***^^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^^ - P<0,001)

Таблица 3. Показатели иммунного статуса больных группы сравнения по итогам частотного анализа.

Показатели	Степень иммунных расстройств (СИР)					
	Иммунная недостаточность			Гиперфункция иммунной системы		
	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)
Лейкоциты	18	0	0	19	13	50
Лимфоциты, абс	17	6	0	21	14	42
Т-лимфоциты (СД3-клетки), абс	6	0	0	10	10	74
$CD_{4\ абс.}$	7	3	0	5	4	81
$CD_{8\ абс.}$	10	8	0	10	15	57
В-лимфоциты, абс	8	0	0	18	14	60
IgA	7	0	0	18	11	64
IgM	23	14	0	26	20	17
IgG	24	16	0	25	19	16

Определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом. При МР РШМ уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, у больных группы сравнения АВ 127,6 усл. ед, что выше показателей здоровых в 2,5 раза, у больных основной группы в 3,5 раз, хотя не выявляется соответствие между степенью этого повышения и тяжестью болезни. В результате проведенного исследования по полученным данным частотного анализа у больных группы сравнения выявлено снижение как Т-лимфоцитов у 6% так и В-лимфоцитов – у 8% на уровне первой степени. Количество СД4 было снижено в пределах первой степени у 7% обследуемых, что является транзиторным состоянием у данной категории больных. Уровень СД8 второй степени наблюдался у 8%. При исследовании иммуноглобулинов выявлено достоверное снижение IgM в пределах второй степени у 14% и IgG – у 16% больных. Отмечался транзиторный дефицит иммуноглобулинов Ау 7%.

А гиперфункция Т-лимфоцитов III степени наблюдалась у 74% больных, и В-лимфоцитов – у 60 (47,6%). Уровень CD4 увеличился до уровня III степени у 81%,а CD8 – у 57%.Среди иммуноглобулинов отмечалось наибольшее увеличение IgA, его уровень достигал III степени у 64% (табл. 4).

Таблица 4. Показатели иммунного статуса больных основной группы по итогам частотного анализа.

Показатели	Степень иммунных расстройств (СИР)					
	Иммунная недостаточность			Гиперфункция иммунной системы		
	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)
Лейкоциты	0	0	0	0	18	82
Лимфоциты, абс	0	0	0	0	8	92
Т-лимфоциты (СД3-клетки), абс	0	0	0	0	5	95
$CD_{4\ абс.}$	0	0	0	0	0	100
$CD_{8\ абс.}$	0	0	0	0	3	97
В-лим., абс	0	0	0	0	0	100
IgA	0	0	0	0	0	100
IgM	0	0	0	0	0	100
IgG	5	0	0	41	40	19

У больных группы сравнения дополнительную информацию дает выстраивание рейтинга изменений параметров из расчета коэффициента диагностической ценности, на основании которого определена формула расстройств иммунной системы (ФРИС), позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+CD3_3^+$ $IgA^{3+}Вл^{3+}CD8_3^+$ $Лимф_3^+IgM_1^+IgG_1^+$ (табл. 4). Формула расстройств иммунной системы у больных основной группы имела вид: $CD4_3^+$В-лим.$_3^+IgA_3^+IgM_3^+CD8_3^+CD3_3^+Лимф_{\cdot 3}^+IgG_1^+$. Ведущими параметрами, составляющими исходную формулу расстройств иммунной системы, оказались $CD4_3^+$В лим. $_3^+IgA_3^+$ $IgM_3^+CD8_3$ $^+CD3_3^+$Т-$лимф_3^+Лимф_{\cdot 3}$- характеризующие наличие у больных с данным состоянием дисбаланса иммунной системы. При подсчете степени иммунных расстройств (СИР) по основным показателям иммунного статуса установлено, что у больных группы сравнения по различным показателям II-III степень СИР, выявлена от 8% (по Т-супрессорам) до 43%, у больных основной группы были выявлены более выраженные нарушения показателей иммунного статуса у 30-62% больных практически по всем исследованным показателям.

В гуморальном звене отмечалась иммунная гиперфункция иммунных расстройств до IIIстепени IgA у 100% больных группы сравнения, транзиторное повышение I степени IgG у 41,0% обследуемых и II степени у 40,0%. При определении степени иммунных расстройств по данным частотного анализа был выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета (рис. 1, 2).

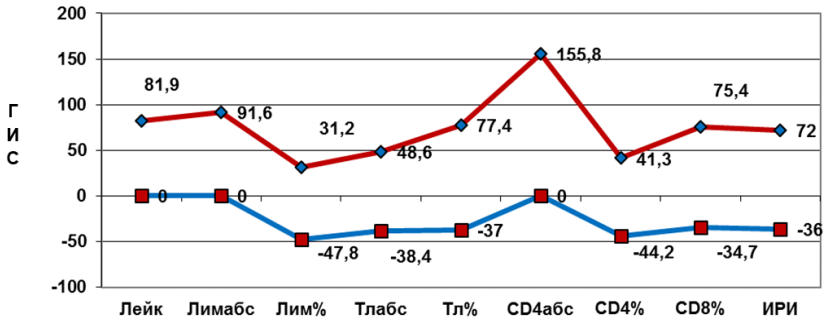

Рис. 1. Степень иммунных расстройств у больных МР РШМ группы сравнения по данным частотного анализа

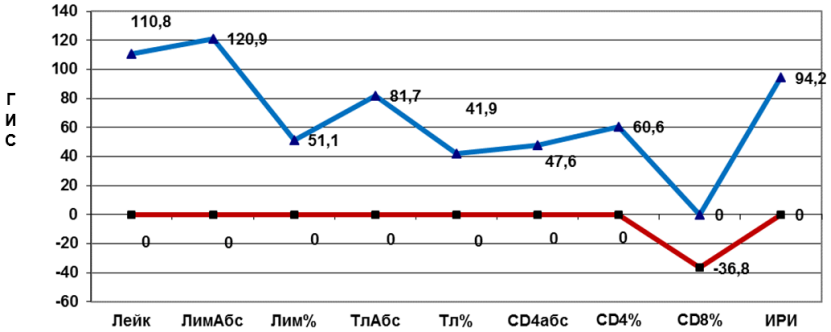

Рис. 2. Степень иммунных расстройств у больных МР РШМ основной группы по данным частотного анализа.

Заболевание сопровождалось недостаточностью Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов второй степени у 35% больных, характеризовался снижением содержания, СД4 у 52,5% и СД8 76,3% третьей степени. Интерлейкин-1β увеличился до 157,8 пкг/мл, что составляет увеличение уровня в 4,4 раза при поверхностной форме и до 199,1 пкг/мл– в 5,6 раза у больных основной группы по сравнению с контрольной группой. Фактор некроза опухоли (TNF-α) больных группы сравнения возрос в 1,28 раза, а у больных основной группы – в 1,94 раз. Очевидно, четко прослеживается тенденция увеличения величины показателей цитокинов при хронизации процесса (табл. 5).

Таблица 5. Показатели IL-1β и TNF-α при МР РШМ

Показатели	КГ (n=30)	Группа сравнения (n=62)	Основная группа(n=79)
IL-1β пг/мл	35,3±0,5	157,8□0,7***	199,1±1,4***^^^
TNF-α, пг/мл	3,73±0,91	4,77±0,73	7,26±0,89**^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (**-P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - P<0,05, ^^^ - P<0,001)

Выводы. Анализ состояния иммунного статуса больных МР РШМ показал, что наблюдается депрессия Т клеточного и активация гуморального звеньев иммунитета. Специфическая раковая иммунодепрессия отчетливо прослеживается во всех группах, так как опухоль также использует свои механизмы подавления иммунной системы для уменьшения естественной противоопухолевой резистентности организма. Больным с II и III степенью иммунного расстройства требуется иммунная коррекция. Изучение концентрации таких медиаторов иммунного ответа, как TNF-α и IL-1β, показало, что у больных МР РШМ уровень изученных цитокинов достоверно повышается (P<0,001).

Литература:

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. Футисова Л. И. Фагоцитарная активность свободных легочных макрофагов после гамма-облучения / Л. И. Футисова // 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 // Clinice 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. Астана, 2007. 257 с.

ПЕРЕСТРОЙКА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Захирова Н.Н., Адылходжаев А.А., Ахмедов О.М., Османова Э.З., Сайдахмедова В.А.

Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Аннотация. Актуальность. Основным компонентом регуляции в иммунной системе является взаимодействие лимфоцитов Т- и В-классов и их субпопуляций. Очевидно, что патологический процесс при МР РШМ сопровождался компенсаторной стимуляцией клеточных механизмов иммунной системы. Материал и методы. В работе изучены нарушения клеточного и гуморального иммунитета у 141 больной местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ), которым проведена химиотерапия, лучевая терапия, также хирургическое лечение. Результаты и обсуждение. Специфическая раковая иммунодепрессия отчетливо прослеживалась во всех исследуемых группах, так как опухоль также использует свои механизмы подавления иммунной системы для уменьшения естественной противоопухолевой резистентности организма. Следовательно, при неадекватной оценке иммунных нарушений появляется барьер для проведения основного лечения в оптимальном режиме, снижая его эффективность и ухудшая качество жизни пациентов. Вывод. Специфическая раковая иммунодепрессия отчетливо прослеживается во всех группах, так как опухоль также использует свои механизмы подавления иммунной системы для уменьшения естественной противоопухолевой резистентности организма.

Ключевые слова: рак шейки матки, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины.