

УДК 618.11-006.6:612.017.1

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

З.П. Камарли, А. Сулейменова, З.А. Манамбаева

Представлены показатели клеточного звена иммунной системы у больных раком яичников III клинической стадии. Отмечено снижение показателей иммунного статуса у больных в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: рак яичников; иммунный статус.

INDICES OF CELLULAR ANTINEOPLASTIC IMMUNITY IN PATIENTS OF OVARIAN CANCER

Z.P. Kamarli, A. Suleimenova, Z.A. Manambaeva

It is presented indices of the cellular component of immunity system in patients with ovarian cancer with clinical stage III. It is noted decrease indices of the immune status in patients in comparison with the control group.

Keywords: ovarian cancer; immune status.

Рак яичников (РЯ) является одной из частых форм новообразований женских половых органов и занимает третье место в структуре злокачественных опухолей гениталий у женщин. Кроме того, значительные трудности представляет ранняя диагностика этого заболевания. В лечении РЯ имеется много нерешенных проблем.

Известно, что развитие злокачественных новообразований происходит на фоне нарушения различных механизмов функционирования иммунной системы [1–3]. Исходя из этого, разработаны и получили существенное распространение способы специфической иммунотерапии, выступающие в современных условиях как независимый подход непосредственно к противоопухолевой терапии, в ряде случаев являющийся альтернативой другим методам консервативного лечения – лучевым, химиотерапевтическим [4] или дополняющий их [5].

Однако они используются далеко не при всех формах и тем более не при всех случаях злокачественных новообразований. Причин этого много. К ним, в первую очередь, относятся: недооценка нарушений количественных и функциональных показателей системы иммунитета, снижение эффективности иммунотерапии в результате угнетения противоопухолевых механизмов, отсутствие клинически эффективных способов коррекции иммунологических нарушений при данных заболеваниях.

Поэтому оценка изменений иммунологических показателей при различных злокачественных

опухолях, в том числе в процессе лечения, является актуальной задачей. Рак яичников – одна из распространенных форм новообразований, подходы к иммунотерапии которой еще практически не разработаны. Данная опухоль очень часто выявляется на поздних стадиях, однако при наличии III клинической стадии она еще подлежит оперативному лечению. Воздействие оперативного вмешательства и тем более комбинированного лечения на фоне предшествующего влияния новообразования на состояние иммунной системы может привести к развитию глубокого вторичного иммунодефицита, негативно влияющего на исходы заболевания.

Цель настоящего исследования – определить состояние клеточного звена иммунной системы у больных раком яичников III клинической стадии.

Материалы и методы. Осуществлено комплексное клинко-иммунологическое обследование 40 больных раком яичников (РЯ) с III клинической стадией, в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст по группе $56,3 \pm 1,6$ года.

В контрольную группу включены 38 женщин в возрасте от 45 до 62 лет (средний возраст $52,8 \pm 1,8$ года), клинически здоровых или имеющих хронические соматические заболевания (артериальная гипертензия, болезни почек, желчевыводящих путей, суставов) в состоянии стойкой ремиссии.

У всех пациенток и женщин контрольной группы произведено иммунотипирование сле-

Таблица 1 – Особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных раком яичников III ст.

Показатель	Контрольная группа, n = 38	Больные РЯ III ст., n = 40	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,51 \pm 0,31	5,33 \pm 0,30	< 0,05
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	2,10 \pm 0,09	2,25 \pm 0,12	> 0,05
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1,45 \pm 0,06	1,58 \pm 0,08	> 0,05
CD3+, %	69,0 \pm 2,4	70,2 \pm 2,9	> 0,05
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,89 \pm 0,05	0,95 \pm 0,06	> 0,05
CD3+CD4+, %	42,4 \pm 1,9	42,2 \pm 2,3	> 0,05
CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,39 \pm 0,02	0,40 \pm 0,02	> 0,05
CD3+CD8+, %	18,6 \pm 1,1	17,8 \pm 1,3	> 0,05
CD3-CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,01	0,14 \pm 0,01	< 0,05
CD3-CD56+CD16+, %	8,1 \pm 0,5	6,3 \pm 0,5	< 0,05
CD3+CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01	< 0,05
CD3+CD56+CD16+, %	5,3 \pm 0,4	3,6 \pm 0,2	< 0,05
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	0,24 \pm 0,02	0,20 \pm 0,02	> 0,05
CD19+, %	11,4 \pm 0,6	8,9 \pm 0,6	< 0,05
CD4+CD25+, $\times 10^9/\text{л}$	0,21 \pm 0,01	0,15 \pm 0,01	< 0,05
CD4+CD25+, %	10,0 \pm 0,6	6,7 \pm 0,5	< 0,05
CD95+, $\times 10^9/\text{л}$	0,91 \pm 0,07	1,20 \pm 0,10	< 0,05
CD95+, %	45,3 \pm 2,3	54,1 \pm 3,3	< 0,05
CD3+CD4+ / CD3+CD8+	2,28 \pm 0,13	2,38 \pm 0,16	> 0,05
CD3+CD25+ / CD95+	0,24 \pm 0,01	0,13 \pm 0,01	< 0,01
ИТМЛ, %	27,5 \pm 1,0	36,4 \pm 1,6	< 0,05

дующих форм иммуноцитов: CD3+ – зрелые Т-лимфоциты (диагностикум Beckman Coulter, № A07746); CD3+CD4+ – Т-хелперы (№ A07750); CD3+CD8+ – Т-супрессоры и киллеры (№ A07757); CD3-CD56+CD16+ – натуральные киллеры (№ A07735); CD3+CD56+CD16+ – Т-киллеры (№ A07415); CD19+ – В-лимфоциты (№ 6603859); CD4+CD25+ – «юные» CD4+ клетки (№ IM3486U); CD95+ – преапоптотические лейкоциты всех кластеров дифференцировки (№ IM1504).

Статистическая обработка. При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Численные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). 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 критерий равенства дисперсий. При несоблюдении граничных критериев применены непараметрические методы анализа – в независимых выборках – по критерию Манна – Уитни, в динамике наблюдения – по критерию Вилкоксона. В ходе анализа наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало дальнейшее исполь-

зование непараметрических критериев. В качестве граничного критерия опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Данные, характеризующие средние значения исследованных показателей клеточного звена системы иммунитета у больных раком яичников III ст., представлены в таблице 1.

Содержание лейкоцитов у больных было статистически значимо снижено на 18,1 % ($p < 0,05$). Однако содержание лимфоцитов, Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+ клеток как по абсолютным, так и по процентным (относительным) величинам, не имело существенных различий с контрольной группой.

Абсолютное содержание натуральных киллеров (CD3-CD56+CD16+) было значимо снижено по отношению к показателю контрольной группы на 17,6 % ($p < 0,05$), относительное – на 22,2 % ($p < 0,05$). Сниженным было также и содержание Т-киллеров (CD3+CD56+CD16+): по абсолютному показателю на 27,3 %, по относительному – на 32,1 % ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Также снижалось в данной группе обследованных относительное содержание В-лимфоцитов (на 21,9 % $p < 0,05$).

Существенно ниже, чем в контрольной группе, было абсолютное и относительное содержание активированных Т-хелперов. По средней величине

не первого показателя различия составили 28,6 %, второго – 33,0 % ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Абсолютное содержание CD95+ клеток было статистически значимо увеличено на 31,9 %, относительное – на 19,4 % ($p < 0,05$).

Иммунорегуляторный индекс в группе обследования не имел существенных особенностей, тогда как соотношение активированных Т-хелперов к активированным лимфоцитам оказалось сниженным наиболее существенно и статистически значимо на 45,8 % ($p < 0,01$).

Клеточное звено иммунной системы является наиболее молодым в филогенетическом плане, и одной из основных функций его считается контроль за составом клеток и тканей самого организма. Бесспорно, клеточные механизмы играют значительную роль в осуществлении противоинфекционного иммунитета, но без них совершенно немислима защита организма от клеток, имеющих нелетальные мутации, определяющие бесконтрольное размножение и рост, т. е. от новообразований.

В тех случаях, когда данный механизм не срабатывает, процесс опухолевого роста закономерно приводит к формированию собственно дисфункций иммунной системы, отражающихся, главным образом, на показателях клеточного звена. Формируется порочный круг – первичная некомпетентность иммунитета определяет начало опухолевого процесса, а само существование такового ухудшает функциональное состояние иммунной системы. Результатом является прогрессирование новообразования. Потенциальным решением проблемы может быть активация противоопухолевого иммунитета за счет использования специфических и неспецифических

методов, однако данное направление выходит за рамки цели настоящего исследования.

Выводы:

1. У больных раком яичников III клинической стадии наблюдается снижение некоторых количественно-функциональных показателей клеточного звена иммунной системы.

2. Наиболее значимое снижение показателей клеточного звена иммунитета наблюдается в отношении содержания клеток киллерных субпопуляций и их функциональной активности.

Литература

1. *Spurrell E.L., Lockley M.* Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics // *Ecan-cermedicalscience*. 2014 Jul 2;8:441.
2. *Bellati F., Napoletano C., Ruscito I. et al.* Complete remission of ovarian cancer induced intractable malignant ascites with intraperitoneal bevacizumab. Immunological observations and a literature review // *Invest New Drugs*. 2010 Dec; 28(6):887–894.
3. *Bellati F., Visconti V., Napoletano C. et al.* Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status // *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 Jun; 9 (4):541–565.
4. *Page D.B., Postow M.A., Callahan M.K. et al.* Immune modulation in cancer with antibodies // *Annu Rev Med*. 2014; 65:185–202.
5. *Brockstedt D.G.* Live-attenuated L. monocytogenes encoding mesothelin for immunotherapy of patients with pancreas and ovarian cancers. AACR Annual Meeting; Los Angeles, CA. 2007.