

УДК 618.16-006.6:612.017-036.8

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Неродо Е.А., Загора Г.И.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Проведено изучение исходного состояния иммунной системы у 45 больных раком вульвы с ремиссией и у 36 с рецидивами заболевания, в возрасте от 45 до 78 лет. Проводили оценку Т и В клеточного звена иммунной системы, состояние НК клеток, изучали показатели макрофагальной трансформации моноцитов и уровень ЦИК. Показано, что степень нарушения иммунной системы тесно связана с прогнозом лечения заболевания и влияет на результат лечения. Для больных с рецидивом рака вульвы исходно характерно достоверное понижение содержания БГЛ в крови, повышение уровня ЦИК, уменьшение содержания лимфоцитов. Таким образом, развитие рецидивов рака вульвы сопровождается статистически значимым угнетением количественных и функциональных иммунологических параметров, характеризующих моноцитарно-макрофагальное, Т- и В- клеточные звенья иммунной системы.

**Ключевые слова:** рак вульвы, иммунная система, рецидив

## IMMUNOLOGICAL STATUS AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR PATIENTS WITH VULVA CANCER

Nerodo G.A., Zlatnik E.Y., Nerodo E.A., Zakora G.I.

The Russian Federation Ministry of Health, «Rostov Cancer Research Institute», FGBU, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

The initial state of the immune system in 45 patients with vulvar cancer in remission and 36 with recurrent disease, aged 45 to 78 years, was studied. The T and B cell arms of the immune system, the state of NK cells, indicators of macrophage and monocyte transformation and the level of the circulating immune complexes were investigated. It is shown that the degree of impairment of the immune system is closely related to the prognosis and treatment of the disease affects the outcome of treatment. The patients with recurrent vulvar cancer are characterized by the initial significant decrease of the content of large granulocytic lymphocytes, increased level of the circulating immune complexes and a decrease of lymphocytes. Thus, the development of recurrence of vulva cancer is accompanied by a statistically significant suppression of immunological quantitative and functional parameters characterizing the monocyte-macrophage, T and B cell components of the immune system.

**Keywords:** cancer of the vulva, the immune system relapse

При злокачественном росте установлена недостаточность Т-системы иммунитета, нарушения функции регуляторных клеток (клеток-супрессоров, вспомогательных клеток), нарушения функции эффекторных (киллерных) клеток. Показано, что степень нарушения иммунной системы тесно связана с прогнозом лечения заболевания и влияет на результат лечения. Определяющая роль иммунологического статуса в течении злокачественных заболеваний, является в настоящее время общепринятым представлением. Выявлено значительное ослабление клеток опосредованного и гуморального иммунитета у онкологических больных, что проявляется в уменьшении количества Т-лимфоцитов в периферической крови, снижении их функциональной активности, а также в появлении факторов, вызывающих блокирование эффекторных Т-клеток [1, 2, 8].

У больных злокачественными опухолями имеет место дисбаланс популяций лимфоцитов и субпопуляций Т-клеток и макрофагов, снижение ответа на специфические и неспецифические митогены, падение

уровня тимического сывороточного фактора, а также изменение реакции лимфоцитов на иммуномодуляторы и снижение естественной резистентности активности натуральных киллеров (НК-активности). Изучение иммунного статуса, отражающего весьма сложные и многообразные взаимоотношения организма и опухоли у больных с гинекологической патологией, приобретает всё большее значение. Значительные нарушения Т-системы иммунитета, выражающиеся в относительной и абсолютной Т-лимфопении, угнетении реакции бластной трансформации, снижении способности к активному розеткообразованию и положительных реакций гиперчувствительности замедленного типа, отмечены у большинства больных I, II, и III стадий заболевания и с рецидивами опухоли [3-7, 9, 11]. Кроме того, показатели иммунной системы до начала противоопухолевой терапии представляют интерес как прогностические критерии эффективности лечения и сроков жизни больных.

Целью данной работы является изучение иммунной системы у больных раком

вульвы в состоянии ремиссии и с наличием рецидива заболевания и их сравнительная характеристика.

### Материалы и методы исследования

Изучение состояния иммунной системы нами было проведено у больных раком вульвы III стадии в возрасте 45-78 лет: у 45 больных, вошедших в III клиническую группу (состояние ремиссии) после лечения, и у 36 с рецидивами, появившимися после окончания лечения. Контролем служили результаты обследования 30 практически здоровых женщин сравнимого возраста.

Состояние Т- и В-клеток изучали в ряде количественных и функциональных тестов. Общее содержание Т- и В-лимфоцитов определяли с помощью проточного цитофлюориметра. Функциональную активность Т-лимфоцитов оценивали в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ), оценивали спонтанную бласттрансформацию, функциональную активность В-клеток изучали в РБТЛ с ЛПС. Состояние НК-клеточного звена оценивали по содержанию

в крови больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ), которое подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Паппенгейму. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по измерению оптической плотности сыворотки после инкубации с 3,5% ПЭГом. Результаты клеточных тестов выражали в процентных и абсолютных ( $\times 10^9/\text{л}$ ) значениях, ЦИК – в усл.ед. оптической плотности [7, 8, 10]. Для обработки полученных результатов применяли параметрические и непараметрические методы: критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения исходных показателей иммунного статуса больных раком вульвы с III клинической группой и с наличием рецидива после окончания лечения представлены в таблицах 1 и 2 в относительных величинах (%) и в абсолютных значениях к числу лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ).

Таблица 1

Сравнительная характеристика иммунного статуса у больных III клинической группы и больных с рецидивами рака вульвы (%)

Показатели	Группы больных		Здоровые женщины
	III кл. группа	рецидивы	
лимфоциты	28,4±1,4	21,2±1,7*	31,5±3,2
моноциты	5,0±0,06	3,9±0,03*	5,6±0,6
Т-лимф. (CD2+)	56,8±2,22	49,8±2,5*	65,0±3,1
РБТЛ(ФГА)	37,4±1,38	28,5±1,6*	52,2±2,4
РБТЛ(ЛПС)	38,1±1,53	30,7±2,0*	50,3±3,2
РБТЛ(Спонт)	10,59±0,57	16,5±0,85	11,01±0,12
НК (БГЛ)	13,0±1,2	8,9±0,9*	13,0±3,1
ПМТМ	50,2±2,8	41,2±1,6*	59,0±3,3
ЦИК(у.е.)	31,2±2,1	45,8±3,1*	25,0±3,3

Примечание.\* – статистически достоверные отличия между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Сравнительная характеристика иммунного статуса у больных III клинической группы и больных с рецидивами рака вульвы ( $\times 10^9/\text{л}$ )

Показатели	Группы больных		Здоровые женщины
	III кл. группа	рецидивы	
лимфоциты	1,31±0,03	0,91±0,04*	1,89±0,3
моноциты	0,27±0,02	0,16±0,02*	0,34±0,09
Т-лимф. CD2+)	0,74±0,05	0,45±0,05*	1,2±0,07
РБТЛ(ФГА)	0,49±0,03	0,27±0,04*	0,89±0,04
РБТЛ(ЛПС)	0,50±0,04	0,28±0,03*	0,86±0,04
РБТЛ(Спонт)	0,14 ±0,02	0,15 ±0,01*	0,13 ±0,03
НК (БГЛ)	0,17±0,01	0,08±0,004	0,24±0,03
ПМТМ	0,14±0,02	0,07±0,01*	1,12±0,03

Примечание.\* – статистически достоверные отличия между группами ( $p < 0,05$ ).

Как свидетельствуют данные, представленные в таблицах 1 и 2, у пациенток III клинической группы и больных с рецидивами имеются существенные различия исследованных параметров иммунного статуса. Содержание лимфоцитов, в частности, Т-ряда в крови больных с рецидивами исходно было достоверно ниже как в процентных, так и в абсолютных значениях. Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов в РБТЛ также была статистически достоверно ниже при рецидивах.

Митогениндуцированная пролиферативная активность Т и В-лимфоцитов, оцениваемая по уровням ФГА и ЛПС-стимулированных клеток, в III клинической группе была в среднем на 15% ниже, чем у здоровых женщин, но статистически достоверно выше, чем у больных с рецидивами. Противоположные данные отмечены по показателю спонтанной РБТЛ, который в группе рецидивных больных был выше, чем у больных III клинической группы. Вследствие этого, индексы стимуляции у больных с рецидивами оказались в 2 раза ниже, чем у больных III клинической группы (1,75 и 3,55 для ФГА; 1,86 и 3,6 для ЛПС, соответственно). У больных с рецидивами рака вульвы наблюдалось снижение уровня моноцитов до  $3,9 \pm 0,03\%$  и их функциональной активности на 18% по сравнению с больными, вошедшими в ремиссию.

Вместе с тем, обращает на себя внимание уровень БГЛ, обогащенных киллерными клетками: НК у пациенток в III клинической группе был равен  $13,0 \pm 1,2$  и  $0,17 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ,

а у больных с рецидивами, соответственно,  $8,9 \pm 0,9$  и  $0,08 \pm 0,004 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Количество циркулирующих иммунных комплексов в группе больных с рецидивами значительно выше и равно  $45,8 \pm 3,1$  у.е. против показателя у пациенток III клинической группы –  $31,2 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ). Следовательно, состояние иммунной системы до лечения в немалой степени определяет неблагоприятный исход (либо эффективность терапии), а именно: достоверно низкий уровень НК, реверсия в соотношениях регуляторных клеток на фоне высокого уровня блокирующих факторов. По-видимому, следует думать о нарушении в саморегуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови больных раком вульвы, т.к. циркулирующие иммунные комплексы изменяют метаболизм лимфоидных клеток и их функции, в том числе и киллерную активность. Для подтверждения влияния иммунной системы на течение опухолевого процесса, ретроспективному анализу подвергнуты показатели лечения больных в III стадии с последующими различными сроками жизни этих больных.

В табл. 3 представлены показатели иммунной системы до противоопухолевого лечения больных, проживших не более 2 лет (27 больных) и более 3 лет (24 больных). Как свидетельствуют данные анализа нарушения в системе иммунитета у больных аналогичны тем, что установлены при сравнении больных, вошедших в III клиническую группу и в группу с рецидивами.

Таблица 3

Сравнительная характеристика иммунного статуса у больных раком вульвы с различными сроками жизни

Показатели	Продолжительность жизни			
	до 2 лет		более 3 лет	
	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$
лимфоциты	$20,1 \pm 3,1$	$0,95 \pm 0,05$	$30,3 \pm 3,1^*$	$1,25 \pm 0,04^*$
моноциты	$4,0 \pm 0,3$	$0,18 \pm 0,01$	$5,1 \pm 0,5^*$	$0,21 \pm 0,02^*$
Т-лимф. CD2+)	$49,5 \pm 2,6$	$0,47 \pm 0,04$	$58,3 \pm 3,4^*$	$0,72 \pm 0,07^*$
Т-актив. лимф.	$20,8 \pm 2,2$	$0,23 \pm 0,02$	$26,1 \pm 1,8^*$	$0,32 \pm 0,02^*$
РБТЛ (ФГА)	$35,4 \pm 2,1$	$0,33 \pm 0,03$	$38,2 \pm 3,1^*$	$0,47 \pm 0,03^*$
РБТЛ (ЛПС)	$31,0 \pm 3,2$	$0,29 \pm 0,02$	$37,0 \pm 3,4^*$	$0,46 \pm 0,04^*$
РБТЛ (Спонт)	$15,5 \pm 0,08$	$0,14 \pm 0,07$	$10,3 \pm 1,6^*$	$0,19 \pm 0,03^*$
НК (БГЛ)	$10,0 \pm 1,8$	$0,04 \pm 0,009$	$13,2 \pm 1,5^*$	$0,16 \pm 0,01^*$
ПМТМ	$44,2 \pm 3,1$	$0,08 \pm 0,001$	$53,0 \pm 3,1^*$	$0,11 \pm 0,02^*$
ЦИК (у.е.)	$43,0 \pm 3,2$	-	$33,0 \pm 1,3^*$	-

Примечание. \* – статистически достоверные отличия между группами ( $p < 0,05$ ).

Однако обращают на себя внимание в первой группе больных низкие уровни как Т-общих, так и активных лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), в то время как во второй группе количество Т-общих и активнорецепторных лимфоцитов почти не изменялось по отношению к показателям у здоровых женщин. Кроме того, для прогноза выживаемости немаловажное значение имеют активность моноцитарно-макрофагального звена иммунитета и количество естественных киллерных клеток. Во второй группе женщин указанные фоновые исходные данные до лечения были достоверно выше по сравнению с таковыми в первой группе женщин, проживших менее 2-х лет.

Следовательно, прогностический профиль иммунных показателей периферической крови больных раком вульвы отражает нарушения в регуляции функциональной активности всех субсистем иммунитета.

### Заключение

Таким образом, развитие рецидивов рака вульвы сопровождается статистически значимым угнетением количественных и функциональных иммунологических параметров, характеризующих моноцитарно-макрофагальное, Т-клеточное и В-клеточное звенья иммунной системы. Следовательно, состояние иммунной системы больных раком вульвы до лечения в немалой степени определяет исход терапии – неблагоприятный или эффективный, а именно достоверно низкие уровни иммунно-регуляторных клеток, реверсии

в соотношении их на фоне высокого уровня блокирующих факторов, которые изменяют метаболизм лимфоидных клеток и их функции, в том числе и киллерную активность.

### Список литературы

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – Киев, 2005. – 792 с.
2. Бережная Н.М. // Онкология. 2009. Т.11. № 1. С. 6-17.
3. Воробьева Л.И., Галахин В.А., Гриневич и соавт. Влияние противоопухолевой терапии на факторы клеточного и гаморального иммунитета у больных опухолями вульвы // Экспериментальная онкология. 1992. Т. 14, № 4. С. 70-73.
4. Воробьева Л.И. Шляхи підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень вульви: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1993.
5. Курганова Е.В., Тихонова М.А., Лебедева В.А. и др. // Сибирский онкол. журн. 2008. № 6 (30). С. 40-45.
6. Кенбаева Д.К., Лазарев А.Ф. Показатели клеточного иммунитета при специфической иммунотерапии рака шейки матки. Креативная онкология и хирургия. 2012, № 4.
7. Мечев Д.С., Столярова О.Ю. Лучевая терапия и особенности иммунологической реактивности больных раком тела и шейки матки. Променева терапія й особливості імунологічної реактивності у хворих на рак тіла та шийки матки. Укр. радіол. ж.. 2005. 13, N 1, с. 53-57. Укр.; рез. рус., англ.
8. Хаитов Р.М. и соавт. Иммунология. Медицина. – М., 2000. – 432 с.
9. Юлдашева Н.Ш., Ахмедов О.М., Алимходжаева Л.Т., Ходжаев А.В., Некова Г.О. Изучение иммунологического статуса при проведении эмболизации и химиоэмболизации в комбинированном и комплексном лечении рака шейки матки. Мед. ж. Узбекистана. 2008, № 3, с. 42-44. Рус.; рез. англ.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. Медицина. – М., 1999. – 608 с.
11. Balkwill F. // Nat. Res. Cancer 2004. v. 4 № 7. P. 540-550.