

**ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ОТ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ****З.Р. Тер-Погосян, Г.А. Джилавян***/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна МЗ РА/
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76**Ключевые слова:* иммунодефицит, рак шейки матки, лимфоциты, интерферон

Факторы неспецифической защиты имеют существенное значение в противоопухолевой резистентности, особенно на первом этапе развития опухоли. Основными в реализации иммунного надзора являются Т-клетки и естественные клетки-киллеры (ЕКК), действие которых дополняется противоопухолевыми потенциями макрофагов и цитокинов [2,3]. Немаловажную роль в развитии неопластических процессов играют и широко распространенные персистирующие вирусы — папилломавирусы типа 16 и 18, вызывающие дисплазию и рак шейки матки (РШМ), вирусы простого герпеса (в частности, серотип 2), являющиеся кофакторами в развитии РШМ, в связи с чем представлялось целесообразным изучить не только состояние Т-клеток, но и вырабатываемых ими лимфокинов, важных как в противоопухолевой, так и в противовирусной защите — α и γ -интерферонов (ИФН).

ИФН- α синтезируется в основном лейкоцитами, а ИФН- γ вырабатывается лимфоцитами при участии вспомогательных клеток-макрофагов [1,4]. ИФН- γ значительно отличается от ИФН I типа (α и β), он более выраженно активирует моноциты и макрофаги, стимулирует антигены (АГ) гистосовместимости II класса в отличие от ИФН- α и β , усиливающих АГ гистосовместимости I класса, и вызывает индукцию рецепторов ИЛ-2 [4].

Противоопухолевое действие ИФН не ограничивается его антипролиферативными и иммуномодулирующими эффектами. ИФН ингибирует гены, ответственные за стимуляцию ангиогенеза, и ряд важных онкогенов [6], обладает антиангиогенной активностью [5,7]. Вышеизложенное свидетельствует о важности выявления иммунодефицита Т-клеточного звена иммунитета и продукции ИФН у онкологических больных.

Цель работы состоит в изучении состояния иммунного и интерферонового статуса больных РШМ I и II стадии до операции для выяснения влияния иммунодефицита на частоту различных послеоперационных осложнений.

Материал и методы

У всех больных РШМ (38) диагноз был гистологически верифицирован (плоскоклеточный неороговевающий рак), возраст больных колебался в пределах 40–68 лет.

У обследованных были изучены как неспецифические показатели иммунитета (количество общих Т-лимфоцитов, хелперов и супрессоров), так и сенсбилизация к опухолевому антигену в специфическом тесте — реакция подавления

прилипания лейкоцитов (РППЛ). Кроме того, были определены показатели ЕКК играющих, как известно, важную роль в противоопухолевом иммунитете и способных непосредственно уничтожать опухолевую клетку.

Для определения количества субпопуляций лимфоцитов мононуклеары из гепаринизированной периферической крови онкологических больных и здоровых доноров выделяли по методу Воуит в градиенте фикола-гипака (France).

Общее число Т-лимфоцитов и уровень регуляторных субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) определяли с помощью моноклональных антител (Dyna!, Dynabeads М-450, Oslo, Norway). Популяцию ЕКК определяли с помощью набора ИФА (ВЮ advance, France) с моноклональными антителами к субпопуляции лимфоцитов CD56.

Для определения ИФН- α и - γ использовались наборы фирмы Roche (France). Наличие ИФН учитывалось в пробах фотометрически при длине волны 370 нм.

Для индукции ИФН- γ *in vitro* лимфоциты периферической крови в количестве 1 млн/мл инкубировали с фитагемагглютинином (ФГА) в течение 48ч при температуре 37°C.

Результаты и обсуждение

Из обследованных 38 больных у 21 были выявлены выраженные нарушения клеточных факторов неспецифической резистентности. Согласно полученным данным пациенты были распределены в две группы: I группа — больные с выраженными нарушениями иммунореактивности, II группа — больные с отсутствием или незначительными нарушениями иммунореактивности.

Показатели Т- и В-систем иммунитета у больных РШМ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели Т- и В- лимфоцитов у больных РШМ

Иммунологические показатели	I группа	II группа
CD4+ /1 млн лимф.	350±23	438±34
CD8+/1 млн лимф.	217±15	225±25
Индекс CD4+/CD8+	1.61	1.95
CD4+, %	35±3.2	42.7±3.7
CD8+, %	16±0.9	22.3±2.6
Высокодиф.Т-лимф., %	12±1.09*	19.5±1.7
В-лимфоциты, %	14±3.1	15.6±2.2

Примечание * — разница между показателями достоверна ($p < 0.05$)

Об определенном иммунодефиците у больных I группы свидетельствует снижение числа общих Т-клеток и популяции Т-хелперов (CD4+) по сравнению II группой. Как следствие, у этих больных несколько снижен индекс соотношения регуляторных субпопуляций Тх/Тс. При этом статистически значимо различается число высокодифференцированных Т-лимфоцитов (морулл). Существенной разницы в абсолютных и относительных показателях В-лимфоцитов у обследованных групп не выявлено.

В табл. 2 представлены показатели неспецифической и специфической противоопухолевой защиты у тех же групп больных.

Положительные результаты РППЛ у части больных РШМ свидетельствуют о наличии у них сенсibilизации лимфоцитов к опухолевому АГ, однако значимой разницы в показателях обеих групп не выявлено. У больных I группы выявлено снижение числа ЕКК по сравнению со II группой. Полученные данные говорят о необходимости коррекции этого важного звена противоопухолевой защиты.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных РШМ

Иммунологические показатели	I группа	II группа
ЕКК в 1 млн лимф.	7.8±2.5	11.5±2.4
РГЗТ с ФГА	19±1.7 мм	32±2.7 мм
Пол.реакции в РППЛ, %	26.3±3.3	32.3±2.7
Индекс РППЛ	0.47±0.02	0.51±0.06

Как свидетельствуют данные табл. 2 у обследованных больных наблюдается также некоторое угнетение кожной реакции на ФГА, а ослабление РГЗТ, как известно, является ранним признаком нарушения клеточно-опосредованных иммунных реакций.

У больных обеих групп нами была исследована способность к индукции ИФН -α и -γ. Среди больных II группы лишь у 2 из 15 обследованных в сыворотке был обнаружен ИФН-α. У больных I группы ИФН-α обнаружен у 6 из 19 обследованных.

Таблица 3

Продукция ИФН-α и -γ у больных РШМ с различной степенью иммунодефицита

Группы обследованных	Число больных	ИФН-α		ИФН-γ	
		% индукции	титр в МЕ/мл	% индукции	титр в МЕ/мл
I	19	31	16.7±2.5	10,5	21,3±2,7
II	15	13	7.2±1.1*	33,3	42,3±3,8

Примечание * — полученные результаты достоверны ($p < 0.05$)

Больные I группы продуцировали ИФН-γ в значительно более низких титрах, чем больные II группы, процент индукции равнялся соответственно 10,5 и 33,3. Усредненные титры ИФН представлены в табл. 3.

Полученные результаты свидетельствуют о корреляции между снижением уровня CD4+ клеток и угнетением продукции иммунного ИФН-γ у больных раком шейки матки.

Результаты проведенных наблюдений в постоперационном периоде также выявили разницу в частоте возникновения различных осложнений (лимфатические кисты, послеоперационные флебиты, вторичное заживление культи влагалища) у больных с иммунодефицитом (11.2%) по сравнению с больными без нарушений иммунореактивности (6%).

Таким образом, корреляция выявленного у части больных Т-клеточного иммунодефицита и нарушений продукции ИФН с частотой послеоперационных осложнений свидетельствует о целесообразности использования этих показателей для мониторинга лечения, а также о необходимости проведения иммуноткоррекции у больных с нарушениями различных звеньев иммунореактивности.

Поступила 01.10.00

Արգանդի վզիկի I-II փուլերի քաղցկեղի կապակցությամբ վիրահատված հիվանդների մոտ հետազոտվել է իմունային և ինտերֆերոնային սրապատի վիճակը, պարզելու իմունային անբավարարության ազդեցությունը փարբեր հետվիրահատական բարդությունների հաճախականության վրա:

Ներազոտվածների մոտ ուսումնասիրվել են իմունիտետի մի շարք ցուցանիշներ՝ T-լիմֆոցիտներ, հեղաբերներ և սուպրեսորներ, B-լիմֆոցիտներ, բնական բջիջ-կիլերների ընդհանուր քանակը, ուռուցքային հակազենի հանդեպ սենսիբիլիզացիան լեյկոցիտների կազման ընկրճման ռեակցիայում: Ուսումնասիրվել են նաև γ -ինտերֆերոնի արտադրման հարկությունը in vitro, ինչպես նաև շիճուկային α -ինտերֆերոնի մակարդակը:

Հիվանդների 55% -ի մոտ հայտնաբերվեց իմունային և ինտերֆերոնային վիճակի խանգարում և հետվիրահատական բարդությունների հետ այդ խանգարումների զուգակցում:

DEPENDENCE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS ON THE IMMUNE REACTIVITY OF CERVICAL CANCER PATIENTS

Z.R. Ter-Poghosyan, G.A. Jilavyan

The interferone status in I-II stage patients operated for cervical cancer was investigated to consider the impact of immunodeficiency on the postoperative complications rate. The following indices of immune system were investigated: the quantity of common T-lymphocytes, helpers and suppressors, B-lymphocytes, natural killer-cells, sensibilization to tumor antigen in leukocyte adhesion inhibitory reaction. Besides, in vitro the ability of γ -interferone production and serum α -interferone level were investigated. According to the obtained data, the insufficiency of immune and interferone status in 55% of cases correlated with postoperative complications rate.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ершов Ф.И.* Система интерферонов в норме и патологии. М., 1996.
2. *Ломакин М.С.* Иммунобиологический надзор. М., 1990.
3. *Чекнев С.В.* Иммунол., 1999, 4, с. 24.
4. *Kurzrock R., Gutterma I.U., Talpoz M.* Interferons alpha, beta and gamma: Basic principles and preclinical studies. In: Biologic therapy for Cancer. VI De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenber. (eds.), Philadelphia, 1991, p. 247.
5. *Medenica R., Janssens J., Holland W. et al.* Anti-angiogenic activity of interferon administred intra-arterially contributed to a high response rate of liver metastasis. Seventh Intern. Congress on Anticancer Treat., 1997, Febr., Paris, p. 95.
6. *Selby P., Pittman K.* Renal cell carcinoma. The role of interferon. Consultant series, Gardiner-Caldwell Communications LTD, 4, 1993, p.3.
7. *Spano J.P.* 3-eme Congr. Intern. sur les tumeurs malignes assoc. au SIDA. La Lettre du Cancerol., sep., 1999, 4, p. 142.