

Д.С. Мечев,  
О.Ю. Столярова

Київська медична академія  
післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика

## Променева терапія й особливості імунологічної реактивності у хворих на рак тіла та шийки матки

Radiotherapy and peculiarities of immunological  
reactivity in uterine and cervical cancer

**Цель работы:** Изучение особенностей иммунологической реактивности у больных раком тела и шейки матки.

**Материалы и методы:** Обследовано 94 больных, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака указанных локализаций. У этой группы до и после лечения, а также спустя 3 и 6 месяцев были изучены: уровень лейкоцитов, лейкоцитарная формула крови, фагоцитарная активность нейтрофилов, содержание IgG, IgA, IgM, показатели экспрессии мононуклеарами крови молекул DR, CD3, CD4, CD8, CD22, CD95, а также уровень TNF-alfa и TGF-beta<sub>1</sub> в сыворотке крови.

**Результаты:** До лечения обследованная группа больных характеризовалась изменениями ряда показателей иммунологической реактивности (увеличение сывороточных концентраций IgG, IgA, IgM, снижение удельного веса CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток, повышение экспрессии лимфоцитами CD95). Больше всего изменений изученных показателей было установлено непосредственно после проведения лучевой терапии. Спустя 3 и 6 месяцев большая часть показателей иммунологической реактивности обследованных женщин не отличалась от аналогичных показателей в группе здоровых.

**Выводы:** Исследование иммунологической реактивности у больных раком тела и шейки матки помогает выбрать адекватное лечение этой категории больных и повысить его эффективность.

**Ключевые слова:** рак матки, лучевая терапия, иммунологическая реактивность.

**Objective:** To study the peculiarities of immunological reactivity in uterine and cervical cancer.

**Material and Methods:** The study involved 94 patients who were administered combination radiation therapy for the above cancer. The level of leukocytes, leukocyte blood count, neutrophil phagocytic activity, IgG, A, M amount, DR, CD3, CD4, CD8, CD22, CD95 expression as well as blood serum TNF-alfa and TGF-beta<sub>1</sub> levels were investigated before, immediately after the treatment as well as 3 and 6 months later.

**Results:** Before the treatment, the investigated group of the patients was characterized by the changes in a number of parameters of immunological reactivity (increased IgG, IgA, IgM serum concentrations, reduction of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> amount, increased expression of CD95). The majority of changes were noticed immediately after the radiation therapy. Three and six month later the majority of immunological reactivity parameters did not differ from the respective values in the healthy group.

**Conclusion:** Investigation of immunological reactivity in patients with uterine and cervical cancer allows to choose adequate treatment for this group of patients and improve its efficacy.

**Key words:** uterine cancer, radiation therapy, immunological reactivity.

Променеву терапію (ПТ) вважають основним і в більшості випадків самостійним методом лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) і рак тіла матки (РТМ) [1]. Сучасні досягнення медичної радіології та радіобіології, технічне вдосконалювання радіотерапевтичного обладнання дали можливість сьогодні значно підвищити ефективність лікування жінок із даною патологією. Водночас відомо, що ПТ справляє небажані побічні дії та в ряді випадків призводить до розвитку ранніх і пізніх постпроменевих ускладнень з боку критичних органів (пряма кишка, сечовий міхур). Опромінення зумовлює накопичення продуктів окиснення внаслідок активації перекисного окиснення ліпідів і хронічного дефіциту антиоксидантів, порушення біоенергетичних процесів, зниження активності низки фермента-

тивних систем, функціонально пов'язаних із мембраною клітини. У патогенезі променевих ускладнень важливу роль приділяють і порушенням у імунній системі та змінам цитокинового статусу [2–5].

Отже, метою нашої роботи стало вивчення особливостей імунологічної реактивності, зокрема деяких цитокинів, у хворих на РШМ і РТМ до та після проведення курсу ПТ.

### Методика дослідження

Обстежено 94 хворих на рак зазначеної локалізації. Середній вік жінок становив  $49,4 \pm 0,5$  року (від 39 до 64 років). Кров для досліджень забирали безпосередньо перед проведенням ПТ, відразу по її завершенні, а також через 3 і 6 місяців. Метод поєднаної ПТ, використаний нами, не відрізнявся новизною й охоплював внутріпорожнинне введення джерел на апаратах з автоматизованим подаванням — АГАТ-ВУ, «Селектрон», а також дистанційне опромінювання малого таза на апа-

ратах АГАТ-Р і РОКУС. За контрольні дані правили результати обстеження ( $n = 37$ ) здорових жінок аналогічного віку. Їх середній вік становив  $51,0 \pm 1,0$  рік.

Досліджували рівні лейкоцитів, лейкоцитарну формулу крові, фагоцитарну активність нейтрофілів [6]. Вміст IgG, IgA, IgM у сироватках крові визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні.

За допомогою відповідних моноклональних антитіл фірм «Ortho» у реакції імуофлюоресценції [7] визначали показники експресії моноклеарами крові молекул DR, CD3, CD4, CD8, CD22, CD95.

Рівні TNF- $\alpha$  в сироватці крові визначали за допомогою імуоферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва «Укрмедсервіс» (Донецьк, Україна); у плазмі крові, вільній від тромбоцитів, TGF- $\beta_1$  за допомогою імуоферментних наборів виробництва Biosource.

Статистична обробка отриманого матеріалу передбачала визначення середнього арифметичного, середньоквадратичного відхилення та середньої похибки. Для визначення статистично значущих відмінностей використовували критерій Стюдента. При порівнянні результатів обстеження жінок у динаміці останній застосовували з поправкою Бонферроні.

## Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих даних підтвердив, що у хворих на РТМ і РШМ до лікування зміни рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, показників фагоцитарної активності лейкоцитів були відсутні (табл. 1). Проведення курсу поєднаної ПТ викликало зниження ( $p < 0,05$ ) рівнів лейкоцитів у периферичній крові, відсоткового й абсолютного вмісту лімфоцитів. Однак динаміка підвищення ( $p < 0,05$ ) зазначених показників через 3 (абсолютний вміст лімфоцитів) і

6 місяців (кількість лейкоцитів і відсоток лімфоцитів) після завершення лікування зумовила нормалізацію зазначених показників.

Гуморальна ланка імунної системи до лікування у хворих характеризувалася підвищеним ( $p < 0,05$ ) синтезом імуноглобулінів основних трьох класів (табл. 2). Гіперпродукція IgG, IgA, IgM визначалася в жінок і відразу ж після лікування ( $p < 0,05$ ). При цьому слід зауважити, що ПТ спричинила подальше збільшення ( $p < 0,05$ ) концентрацій IgG у сироватці крові. За 3 місяці значення імуноглобулінів усіх трьох визначуваних класів істотно знизилися ( $p < 0,05$ ) і досягли рівня здорових жінок. Від аналогічних показників контрольної групи не відрізнялися й концентрації IgG, IgA, IgM за 6 місяців після завершення курсу ПТ.

Аналіз популяцій лімфоцитів крові хворих на рак ендометрія та шийки матки засвідчив знижену ( $p < 0,05$ ) експресію моноклеарами крові CD3- і CD4-рецепторів, збільшення відсотка клітин, які несуть CD95 (табл. 3).

Необхідно зазначити, що курс ПТ викликав подальше зниження рівня CD3<sup>+</sup> лімфоцитів і збільшення експресії CD95 ( $p < 0,05$ ). Відразу ж по закінченні лікування виявлено підвищену експресію моноклеарами крові молекул DR порівняно з аналогічним показником контрольної групи і значеннями, встановленими

Таблиця 1

Рівні лейкоцитів, лімфоцитів і фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові хворих на РТМ і РШМ до і після курсу ПТ  
*Leukocyte, lymphocyte levels and phagocytic leukocyte activity in the peripheral blood of the patients with uterine and cervical cancer before and after treatment*

Група обстежених	Термін обстеження	Номер групи	Рівень лейкоцитів (M $\pm$ m), $\times 10^9$ /л	Рівень лімфоцитів (M $\pm$ m)		Показник ФАЛ з латексними частинками (M $\pm$ m)	
				%	$\times 10^9$ /л	%	індекс
Хворі на РТМ і РШМ (n = 94)	До початку ПТ	1	5,94 $\pm$ 0,17	28,8 $\pm$ 0,7	1,72 $\pm$ 0,07	55,8 $\pm$ 1,6	10,0 $\pm$ 0,3
	Після завершення ПТ	2	5,13 $\pm$ 0,21	24,5 $\pm$ 0,7	1,26 $\pm$ 0,07	49,9 $\pm$ 1,4	9,0 $\pm$ 0,3
	Через 3 міс. після ПТ	3	5,89 $\pm$ 0,19	27,1 $\pm$ 0,7	1,59 $\pm$ 0,06	52,1 $\pm$ 1,6	9,6 $\pm$ 0,3
	Через 6 міс. після ПТ	4	6,32 $\pm$ 0,19	29,2 $\pm$ 0,6	1,85 $\pm$ 0,07	53,1 $\pm$ 1,7	10,0 $\pm$ 0,3
Здорові жінки (n = 37)		5	6,59 $\pm$ 0,31	29,6 $\pm$ 0,7	1,93 $\pm$ 0,09	51,1 $\pm$ 1,7	9,9 $\pm$ 0,3
p між групами		1-2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	—	—
		2-3	—	—	< 0,05	—	—
		2-4	< 0,05	< 0,05	< 0,05	—	—
		2-5	< 0,05	< 0,05	< 0,05	—	—

через 3 і 6 місяців після завершення лікування ( $p < 0,05$ ).

Питома вага зрілих Т-лімфоцитів від  $56,3 \pm 1,1\%$  після лікування істотно зростає ( $p < 0,05$ ) до 3-го ( $65,5 \pm 1,2\%$ ) і 6-го ( $67,7 \pm 1,2\%$ ) місяців спостереження і сягнула значення, більшого за початкове ( $62,3 \pm 1,2\%$ ). Та попри це й до кінця вивчення в пролікова-

них жінок за зазначеним показником зберігався дефіцит ( $p < 0,05$ ).

Залишалися зниженими в усі терміни спостереження й рівні Т-хелперів-індукторів ( $p < 0,05$ ), незважаючи на збільшення ( $p < 0,05$ ) даної популяції клітин у динаміці від другого обстеження (наприкінці лікування) до 6-го місяця по завершенні лікування.

Таблиця 2

Вміст імуноглобулінів класів G, A, M у сироватці крові хворих до і після курсу ПТ  
Blood serum IgG, A, M amount before and after radiation therapy

Група обстежених	Термін обстеження	Номер групи	Концентрація в сироватці крові, г/л		
			IgG	IgA	IgM
Хворі на РТМ і РШМ (n = 94)	До початку ПТ	1	$14,71 \pm 0,26$	$2,63 \pm 0,11$	$1,81 \pm 0,08$
	Після завершення ПТ	2	$16,24 \pm 0,37$	$2,57 \pm 0,11$	$2,07 \pm 0,11$
	Через 3 міс. після ПТ	3	$12,36 \pm 0,28$	$1,96 \pm 0,10$	$1,41 \pm 0,08$
	Через 6 міс. після ПТ	4	$12,29 \pm 0,24$	$1,98 \pm 0,12$	$1,32 \pm 0,06$
Здорові жінки (n = 37)		5	$11,17 \pm 0,31$	$1,71 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,02$
p між групами		1-2	< 0,05	—	—
		1-3	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		1-4	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		1-5	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		2-3	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		2-4	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		2-5	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Таблиця 3

Рівні експресії мононуклеарми периферичної крові диференціювальних антигенів DR, CD3, CD4, CD8, CD22, CD95 у хворих до початку й по завершенні курсу ПТ  
The levels (%) of DR, CD3, CD4, CD8, CD22, CD95 expression by peripheral blood mononuclears in patients before and after RT

Група обстежених	Термін обстеження	Номер групи	Відсоток (M ± m) мононуклеарів, що несуть диференціювальні антигени					
			DR	CD3	CD4	CD8	CD22	CD95
Хворі на РТМ і РШМ (n = 94)	До початку ПТ	1	$14,9 \pm 0,4$	$62,3 \pm 1,2$	$26,7 \pm 0,7$	$19,4 \pm 0,6$	$13,1 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$
	Після завершення ПТ	2	$16,2 \pm 0,4$	$56,3 \pm 1,1$	$24,5 \pm 0,8$	$18,6 \pm 0,7$	$13,7 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,4$
	Через 3 міс. після ПТ	3	$14,0 \pm 0,4$	$65,5 \pm 1,2$	$27,7 \pm 0,9$	$20,0 \pm 0,7$	$12,9 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,2$
	Через 6 міс. після ПТ	4	$13,9 \pm 0,4$	$67,7 \pm 1,2$	$28,0 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,7$	$12,8 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,2$
Здорові жінки (n = 37)		5	$13,2 \pm 0,4$	$72,4 \pm 1,0$	$34,4 \pm 1,2$	$22,1 \pm 0,4$	$11,6 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$
p між групами		1-2	—	< 0,05	—	—	—	< 0,05
		1-3	—	—	—	—	—	< 0,05
		1-4	—	< 0,05	—	—	—	< 0,05
		1-5	—	< 0,05	< 0,05	—	—	< 0,05
		2-3	< 0,05	< 0,05	—	—	—	< 0,05
		2-4	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	—	< 0,05
		2-5	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
		3-5	—	< 0,05	< 0,05	—	—	< 0,05
4-5	—	< 0,05	< 0,05	—	—	< 0,05		

Концентрації *TNF-alfa* у сироватці крові до і після курсу ПТ  
*Blood serum TNF-alfa and TGF-beta<sub>1</sub> concentration before and after radiation therapy*

Група обстежених	Термін обстеження	Номер групи	Концентрація (M ± m) у сироватці крові	
			TNF-alfa, пг/мл	TGF-beta <sub>1</sub> , пг/мл
Хворі на РТМ і РШМ (n = 94)	До початку ПТ	1	8,5 ± 1,1	12,3 ± 1,1
	Після завершення ПТ	2	27,2 ± 4,4	24,7 ± 3,4
	Через 3 міс. після ПТ	3	4,8 ± 1,0	15,3 ± 2,3
	Через 6 міс. після ПТ	4	9,4 ± 2,4	13,9 ± 2,0
Здорові жінки (n = 37)		5	1,9 ± 0,8	10,3 ± 1,5
ρ між групами		1–2	< 0,05	< 0,05
		2–3	< 0,05	< 0,05
		2–4	< 0,05	< 0,05
		2–5	< 0,05	< 0,05

До цього терміну зросли ( $p < 0,05$ ) до нормальних значень і знижені ( $p < 0,05$ ) внаслідок ПТ показники Т-супресорів цитотоксичних клітин.

По закінченні курсу ПТ у пацієнок виявлено збільшений ( $p < 0,05$ ) відсоток клітин, які експресують CD22 маркер. У подальшому така відмінність від контрольної групи була нівельована.

Початково підвищена ( $p < 0,05$ ) питома вага ( $p < 0,05$ ) лімфоцитів, що несуть CD95, досягла ще більшого середнього рівня ( $p < 0,05$ ) під впливом проведеного курсу ПТ. Згодом, за 3 і 6 місяців після завершення лікування, показник знизився ( $p < 0,05$ ) до значень, менших від вихідного ( $p < 0,05$ ), та все ж контрольних величин не досяг ( $p < 0,05$ ).

У динаміці середні рівні співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лімфоцитів у хворих на рак жіночих статевих органів істотно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від даних, отриманих у здорових жінок ( $1,57 \pm 0,06$ ), і становили до лікування  $1,58 \pm 0,09$ , після нього  $1,59 \pm 0,11$ , а через 3 і 6 місяців по його завершенні — відповідно  $1,62 \pm 0,09$  та  $1,62 \pm 0,13$ .

Дослідження цитокінів у хворих на рак ендометрія та шийки матки до початку проведення курсу поєднаної ПТ показало відсутність змін концентрації TGF-beta<sub>1</sub>. В результаті проведеного лікування показники TNF-alfa та TGF-beta<sub>1</sub> істотно зросли ( $p < 0,05$ ). Однак уже до 3-го місяця спостереження обидва

знизилися до контрольних значень ( $p < 0,05$ ) і залишалися на цьому рівні в наступні терміни спостереження (табл. 4).

Таким чином, обстежена група хворих на РШМ і РТМ характеризувалася змінами ( $p < 0,05$ ) низки показників імунологічної реактивності (збільшення сироваткових концентрацій IgG, IgA, IgM, зниження питомої ваги CD3<sup>+</sup> і CD4<sup>+</sup> клітин, підвищення експресії лімфоцитами CD95).

Слід зауважити, що найбільше змін вивчених показників було встановлено безпосередньо після проведення ПТ. Так, у хворих, які отримали лікування, встановлено зниження рівнів ( $p < 0,05$ ) лейкоцитів і лімфоцитів, підвищення концентрацій IgG, IgA, IgM, TNF-alfa, TGF-beta<sub>1</sub>, експресії лімфоцитами молекул DR, CD22, CD95, знижені показники зрілих Т-лімфоцитів, Т-хелперів-індукторів і Т-супресорів цитотоксичних клітин. Крім того, ПТ зумовила вираженіший ступінь порушень показників IgG у сироватці крові, експресії мононуклеарами CD3 і CD95 рецепторів порівняно із величинами, визначеними до лікування. Через 3 і 6 місяців більшість показників імунологічної реактивності обстежених жінок не відрізнялися від таких у групі здорових. Виняток становила питома вага Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) і Т-хелперів-індукторів (CD4<sup>+</sup>), величина якої залишалася зниженою ( $p < 0,05$ ) до кінця спостереження. На більш високих рівнях у ті ж самі терміни визначали й показники експресії лімфоцитами молекул CD95.

---

## Висновки

---

Таким чином, проведене дослідження імунологічної реактивності у хворих на РТМ і РШМ дозволяє вибрати для них адекватне лікування та підвищити його ефективність.

### Література

1. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Кравец О.А. и соавт. // *Вопр. онкол.* — 2004. — № 1. — С. 55–60.
2. Dickson J., Davidson S.E., Hunter R.D., West C.M. // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 1, № 48 (4). — P. 991–995.
3. Pongnikorn S., Fongmoon D., Kasinrerak W., Limtrakul P.N. // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2003. — Vol. 1. — P. 61–68.
4. Santin A.D., Bellone S., Palmieri M. et al. // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 5. — P. 1345–1355.
5. Verastegui E.L., Morales R.B., Barrera-Franco J.L. et al. // *Immunopharmacol.* — 2003. — Vol. 8. — P. 1093–1104.
6. Зурочкина А.В., Власов А.В., Морачев С.И. Влияние нейтрофилов на реакции фагоцитов. — Горький, 1989. — С. 81–85.
7. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., Надгорная В.А. и др. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. — К.: Наук. думка, 1990. — 232 с.

Надходження до редакції 20.12.2004.

Прийнято 28.12.2004.

Адреса для листування:  
Мечев Дмитро Сергійович,  
КМАПО ім. П.Л. Шупика,  
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна