

Г.С. Єфимова
Н.А. Никифорова

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Вплив ліпохроміну на імунний статус хворих на рак шийки матки при поєднаній променевої терапії

The influence of Lipochromin on the immune state
of patients with uterine cervix cancer at combined
radiotherapy

Цель работы: Изучить влияние каротиноидсодержащего препарата «Липохромин» на состояние иммунитета больных раком шейки матки (РШМ) в процессе сочетанной лучевой терапии.

Материалы и методы: В динамике сочетанной лучевой терапии (СЛТ) как самостоятельного компонента противоопухолевого лечения проведено иммунологическое обследование 30 больных раком шейки матки, получавших с профилактической целью на фоне всего курса липохромин, и 30 больных референтной группы.

Результаты: Анализ состояния иммунитета больных РШМ до начала сочетанной лучевой терапии показал, что среднегрупповой уровень популяционного состава лимфоцитов периферической крови был достоверно ниже аналогичных показателей в группе практически здоровых женщин, однако не выходил за нижние (относительно Т-лимфоцитов) и верхние (относительно В-лимфоцитов) границы доверительного интервала физиологической нормы ни по процентному, ни по абсолютному их содержанию. В середине курса СЛТ как в основной, так и в контрольной группах больных наблюдалось снижение относительного и абсолютного количества тимусзависимых лимфоцитов, однако у пациенток, получавших липохромин, их уровень в 1,5 раза превышал этот показатель женщин референтной группы.

В конце СЛТ у 75,9% больных основной группы зарегистрировано нормальное процентное содержание Т-лимфоцитов, в то время как в контрольной – только у 45,8%.

На этот же период наблюдений в контрольной группе отмечалось достоверное по сравнению с больными, получавшими липохромин, снижение Ig G и увеличение уровня общих ЦИК с одновременным подавлением переваривающей способности нейтрофилов периферической крови.

Выводы: Использование СЛТ у больных РШМ приводит к развитию иммунных реакций с преобладанием гуморальных факторов над клеточными. Применение липохромин на фоне СЛТ способствует повышению содержания Т- и В-лимфоцитов, переваривающей способности нейтрофилов периферической крови и снижению уровня ЦИК до пределов физиологической нормы.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанное лучевое лечение, иммунитет, липохромин.

Objective: To study the influence of Lipochromin, a carotenoid-containing drug, on the immune state of the patients with uterine cervix cancer undergoing combined radiotherapy.

Material and Methods: Immunological study was performed in 30 patients with uterine cervix cancer who were administered Lipochromin as a part of combined radiotherapy and 30 patients from the reference group.

Results: The analysis of the immunity state in patients with uterine cervix cancer before radiotherapy demonstrated that mean level of the peripheral blood lymphocyte population was significantly lower than the respective indices in the group of healthy subjects but was within the lower limits of confidence interval for the physiological norm for T-lymphocytes and the higher limits for B-lymphocytes both in absolute amount and percentage. In the middle of the course of combined radiotherapy, reduction in the relative and absolute amount of thymus-dependent lymphocytes was observed in the both groups, but in the patients taking Lipochromin their level exceeded 1.5 times that in the women from the reference group.

By the end of combined radiotherapy, normal percentage of T-lymphocytes was registered in 75.9% of the patients from the main group while in the controls this value was 45.8%.

Significant, when compared with the group taking Lipochromin, reduction in IgG level and elevation of that of total CIC with simultaneous inhibition of digestive ability of the peripheral blood neutrophils was observed at the same time.

Conclusion: The use of combined radiotherapy for uterine cervix cancer induces development of immune reactions with humoral factors prevailing over cellular ones. Administration of Lipochromin together with combined radiotherapy provides the increase in the amount of T- and B-lymphocytes, digestive ability of the peripheral blood neutrophils and reduction in the level of CIC to the limits of physiological norm.

Key words: uterine cervix cancer, combined radiotherapy, immunity, Lipochromin.

У наш час променева терапія є одним з основних методів лікування хворих на рак шийки матки (РШМ). Це пояснюється тим, що незважаючи на поліпшення діагностики початкових форм розвитку захворювання, основна частина хворих надходить на лікування у II–III стадіях процесу, тобто з наявністю клінічних і субклінічних метастазів у регіональних лімфовузлах.

Реалізація програми поєднаної променевої терапії (ППТ) супроводжується роз-

витком місцевих і загальних променевих реакцій, які призводять до пригнічення імунологічної реактивності [1, 2]. Це є наслідком великого променевого навантаження, що створюється у відносно невеликому об'ємі тканин малого таза при внутрівіагінальному та внутриматковому опромінюванні, коли у процесі дистанційної гамма-терапії у зону радіаційного впливу потрапляє значний об'єм кісткового мозку і важливі групи лімфатичних вузлів [3, 4].

У зв'язку з цим актуальним є пошук фармакопейних підтримок, яким властива полівалентна дія як у процесі профілактики променевої реакції, що розвивається в процесі променевої дії, так і у коригувальному впливі на показники імуногенезу.

Метою даної роботи стало вивчення впливу каротиноїдвмісного препарату «Ліпохромін» на стан імунітету хворих на РШМ у процесі ППТ.

Методика дослідження

Обстежено 30 хворих на РШМ, які отримували ППТ як самостійний компонент протипухлинного лікування з використанням у профілактичних цілях ліпохроміну-800 перорально по одній капсулі тричі на день протягом усього курсу променевого лікування. Після досягнення поглинутої дози у точці А 28-30 Гр хворим додатково призначали ліпохромін у вигляді супозиторіїв *per rectum* та ліпохромін-300 як інстиляції у сечовий міхур.

До контрольної групи увійшли 30 хворих на РШМ, які отримували аналогічне лікування без ліпохроміну.

Обидві групи були подібними за віком, поширеністю пухлинного процесу та супутньою патологією. В основній і контрольній групах переважали пацієнтки віком 41-50 років (30,0 і 33,3% відповідно) із Т3N1M0 стадією раку (43,3 та 46,6%). Найпоширенішою супутньою патологією (66,6 і 63,4% відповідно) були захворювання сечовидільної системи.

Всім хворим проводили ППТ за традиційною методикою: зовнішнє опромінювання тіла з двох протилежних полів до сумарної осередкової дози (СОД) 12-14 Гр у класичному режимі фракціонування (по 2 Гр, 5 фракцій за тиждень). Далі – чергування внутріпорожнинного і дистанційного компонентів (апарати РОКУС-АМ, АГАТ-В). У точці А СОД становила 80-85 Гр, у точці В – 56-58 Гр. Показники імунного статусу досліджували перед променевою терапією, у середині курсу ППТ та в його кінці й порівнювали з такими здорових жінок (40 осіб).

Забірання крові з ліктьової вени на імунологічне обстеження проводили вранці натщесерце. Визначали комплекс показників, які характеризують стан клітинної і гуморальної ланок імунітету, а також неспецифічної резистентності організму. Кількість Т-(Е-РОК) і В-лімфоцитів (М-РОК) визначали з реакції спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана та миші відповідно [5]. Рівень Т-супресорів – методом термостабільних розеток [6], вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – преципітацією в 3,5%-вому розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) спектрофотометричним методом [5], кількість Ig G, А, М – методом радіальної імунодифузії за Манчіні з використанням моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини. Фагоцитарну активність нейтрофілів периферійної крові оцінювали методом завершеного фагоцитозу у прямому візуальному тесті [7].

Кількість «нульових» (недиференційованих) лімфоцитів розраховували за формулою [8] (у відсотках)

$$O\text{-клітини} = 100 - (E\text{-РОК} + M\text{-РОК}).$$

Отримані результати статистично обробляли за Стьюдентом-Фішером.

Результати та їх обговорення

Проаналізовано стан деяких показників імунітету, які є інтегральним відображен-

ням взаємозв'язку і взаємообумовленості його окремих ланок на різних етапах ППТ хворих на РШМ.

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що параметри середньогрупового рівня показників, які характеризують популяційний склад лімфоцитів периферійної крові пацієнток до початку променевої терапії, були вірогідно нижчими у групі практично здорових жінок, та попри це не виходили за нижні (відносно Т-лімфоцитів) і верхні (відносно В- та О-лімфоцитів) межі середньостатистичної норми ні за відсотковою, ні за абсолютною кількістю (табл. 1).

Вміст Т-супресорів до лікування вірогідно перевищував показник фізіологічної норми.

У середині курсу променевої терапії у хворих контрольної та основної груп спостерігалось зниження відносної й абсолютної кількості тимусзалежних лімфоцитів, однак у пацієнток, які отримували ліпохромін, абсолютна кількість лімфоцитів, здатних експресувати загальні Т-клітинні рецептори, майже у 1,5 разу перевищувала аналогічний показник у контрольній групі.

У той же час у значній кількості хворих референтної групи (понад 40%) відзначалося збільшення частки Т-супресорів, і тільки у 10 жінок основної групи цей показник виходив за верхні межі довірчого інтервалу середньостатистичної норми.

Щодо В-лімфоцитів на даний термін спостереження, то у хворих обох груп не відзначено яких-небудь істотних змін порівняно з вихідним рівнем. Абсолютний вміст «нульових» клітин вірогідно знижувався проти вихідного рівня у хворих обох груп при відносно стабільному відсотковому їх рівні, що, як можна припустити, пов'язано із зменшенням частки загального пулу циркулюючих лімфоцитів у периферійній крові.

У хворих обох груп наприкінці ППТ відзначено вірогідне (порівняно з вихідним) пригнічення відносної і абсолютної кількості загального пулу циркулюючих лімфоцитів крові. Однак відносний вміст лімфоцитів, що експресують загальні Т-клітинні рецептори, у хворих основної групи був вірогідно вищим, ніж контрольної. При індивідуальному аналізі імуно-

Таблиця 1 – Вплив поєданого променевого лікування з використанням ліпохроміну на популяційний стан лімфоцитів периферійної крові хворих на РШМ
Influence of combined radiotherapy with the use of Lipochromin on the population state of the peripheral blood lymphocytes in patients with uterine cervix cancer

Показник, що вивчається	Відносно курсу променевої терапії, група					Здорові жінки n=40
	до початку n=60	у середині n=30		наприкінці n=24		
		контрольна n=30	основна n=30	контрольна n=24	основна n=29	
Лімфоцити						
(%)	22,5±2,1*	18,5±1,8	19,3±2,1	10,9±0,8**	12,3±1,2**	29,8±0,7
S10/л)	1,37±0,26	0,84±0,15	0,99±0,09	0,39±0,03**	0,47±0,06**	1,67±0,26
Т-лімфоцити						
(%)	53,4±2,7*	44,9±4,5	45,6±3,7	41,2±2,8**	50,3±2,5***	59,5±1,1
S10/л)	0,71±0,08*	0,39±0,09**	0,54±0,05	0,21±0,09**	0,25±0,07**	1,22±0,06
Т-супресори						
(%)	21,3±1,78*	24,2±2,87	20,3±3,17	23,8±3,2	21,8±4,1	16,4±0,50
В-лімфоцити						
(%)	12,4±1,2*	11,9±3,9	11,5±1,2	5,2±0,8**	8,4±0,9***	8,6±0,3
S10/л)	0,11±0,03*	0,09±0,02	0,108±0,01	0,02±0,006**	0,04±0,006***	0,17±0,007
О-лімфоцити						
(%)	32,7±4,3*	33,8±5,6	26,8±3,8	53,0±3,3	43,9±4,1	21,8±2,8
S10/л)	0,51±0,08	0,21±0,05**	0,16±0,06**	0,11±0,07**	0,18±0,09**	0,38±0,06

Примітка. Вірогідно відносно: * – здорових жінок; ** – хворих на початку лікування; *** – контролю на даний термін спостереження; p<0,05; n – кількість обстежених.

грам нормальний відносний рівень тимус-залежних лімфоцитів наприкінці лікування зареєстровано у 75,9% хворих основної групи та у 45,8% – контрольної.

Відносний вміст Т-супресорів наприкінці лікування не зазнавав істотних змін у пацієнок обох груп, але кількість осіб основної групи з нормальним рівнем цих клітин була майже у 2,5 разу вищою, ніж у контрольній – 7 і 16 жінок відповідно.

Таку ж закономірність відзначено й щодо відсоткового вмісту В-лімфоцитів, їх кількість наприкінці курсу ППТ у крові хворих, що отримували ліпохромін, була вірогідно вищою, ніж у пацієнок контрольної групи, і відповідала середньостатистичному рівневі нормальних значень. Абсолютний же вміст В-розеткоутворюючих клітин у пацієнок основної групи, незважаючи на вірогідне підвищення відносно контролю, не досягав рівня середньостатистичної норми, що, без сумніву, пов'язано з чисельністю загальних лімфоцитів крові наприкінці променевого лікування.

У цей період у крові хворих контрольної групи зафіксовано вірогідне збільшення відсотка «недиференцированих» лімфо-

цитів (за рахунок зменшення відносної кількості Т- і В-лімфоцитів), тоді як у пацієнок основної групи високий відсоток даної популяції лімфоцитів виявлено тільки у 31% випадків.

Таким чином, аналіз популяційного складу лімфоцитів периферійної крові хворих на РШМ засвідчив, що середньостатистичні величини лімфоцитарних клітин до лікування мали статистично значущі відхилення від середніх показників у групі здорових жінок і не виходили при цьому за інтервали меж фізіологічної норми. Наприкінці променевої терапії у осіб, які в процесі лікування отримували ліпохромін, незважаючи на аналогічне з контрольною групою вірогідне (порівняно з вихідним рівнем) зниження загального пулу циркулюючих лімфоцитів, середньогруповий вміст лімфоцитів, що експресують Т- і В-рецептори, вірогідно перевищував такий у хворих контрольної групи.

Індивідуальні відхилення показників популяційного складу лімфоцитів периферійної крові хворих на РШМ, які вивчалися на всіх етапах променевого лікування, як уже зазначалося, мали більш виражений характер у контрольній групі хворих.

Аналіз стану гуморальної ланки імунітету хворих на РШМ у динаміці ППТ на фоні використання ліпохроміну показав, що перед опромінюванням у всіх хворих середньогруповий рівень Ig M, G та A був вірогідно підвищеним, але не виходив за межі довірчого інтервалу середньостатистичних значень норми для даних показників.

У середині курсу ППТ спостерігалось вірогідне (по відношенню до вихідного) зниження рівня Ig G практично у 92% хворих контрольної групи, тоді як у основній групі середньогрупове значення даного показника на цей термін спостереження було вірогідно вищим.

У хворих контрольної групи наприкінці променевого лікування відбулося подальше зниження середньогрупового показника рівня Ig G із паралельним вірогідним зниженням кількості Ig M. При цьому в основній групі хворих, які отримували ліпохромін, дані показники істотно не змінювалися порівняно з вихідними, але вірогідно перевищували подібні показники в контрольній групі хворих на даний період спостереження (табл. 2).

Водночас у крові хворих на РШМ до початку променевого лікування виявлено вірогідне підвищення концентрації загальних ЦІК, рівень яких не зазнавав істотних змін на всіх етапах обстеження, однак наприкінці ППТ у хворих основної групи був вірогідно нижчим, ніж у жінок контрольної групи, і досягав при цьому верхніх меж довірчого інтервалу середньостатистичної норми.

Відомо, що в нормі утворення ЦІК (комплексу антиген-антитіло) – динамічний

біологічний процес, що відіграє велику роль в імуногенезі та імунорегуляції, оскільки дані комплекси є фактором, який забезпечує знищення та елімінацію патогенного матеріалу – токсинів, мікроорганізмів, продуктів клітинного і тканинного розпаді. Низький рівень ЦІК у крові здорових людей свідчить про елімінацію чужорідних агентів чи продуктів тканинного розпаду з організму. Високий рівень їх у крові онкологічних хворих, зокрема з неоперабельним РШМ, у динаміці променевої терапії може свідчити про вираженість імунологічних реакцій, що визначають превалювання гуморальних факторів над клітинними.

З іншого боку, елімінація цих комплексів з організму зумовлена нормальним функціонуванням фагоцитарної системи, до якої належать нейтрофіли периферійної крові.

Як показало наше вивчення функціонального стану фагоцитуючих нейтрофілів крові хворих на РШМ у динаміці ППТ (табл. 3), відносний вміст цих клітин крові як до променевого лікування, так і в його процесі, в обох групах хворих дещо перевищував аналогічний показник середньостатистичної норми, не виходячи при цьому за межі довірчого інтервалу – 70–96%.

Середньостатистичний показник поглинальної здатності нейтрофілів (фагоцитарне число) до лікування у хворих на РШМ був дещо вищим, ніж у здорових жінок, тоді як перетравлювальна здатність (індекс завершеності фагоцитозу) виявилася вірогідно нижчою норми на даний період обстеження і в динаміці променевого

Таблиця 2 – Показники гуморальної ланки імунітету хворих на РШМ у процесі поєданого променевого лікування з використанням ліпохроміну
The indices of humoral immunity in patients with uterine cervix cancer during combined radiotherapy with the use of Lipochromin

Час обстеження відносно курсу променевого лікування	Група, що вивчається	Кількість хворих (n)	Ig M (г/л)	Ig G (г/л)	Ig A (г/л)	ЦІК (умов. од.)
До початку	Усі хворі	60	1,47±0,08*	14,5±0,77*	2,14±0,16*	199,9±25,2*
В середині	Контроль Основна	30	1,44±0,06	9,2±0,48**	1,17±0,11**	137,8±22,2
		30	1,32±0,08	13,5±1,16***	2,54±0,32***	166,5±24,2
Наприкінці	Контроль Основна	24	0,91±0,11**	8,9±0,67**	1,73±0,32	154,7±13,5
		29	1,26±0,09***	11,2±1,31***	2,23±0,30	99,3±14,4***
	Здорові жінки	40	0,80±0,04	10,2±0,20	1,60±0,06	80,8±4,1

Примітка. Вірогідно відносно: * – здорових жінок; ** – аналогічних показників до лікування; *** – контрольної групи на даний термін спостереження; p<0,05.

Таблиця 3 – Показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові хворих на РШМ у динаміці ППТ на фоні ліпохроміну

The indices of neutrophil phagocyte activity in patients with uterine cervix cancer during combined radiotherapy with the use of Lipochromin

Термін спостереження відносно курсу лікування	Група хворих	Кількість хворих (n)	Фагоцитуючі нейтрофіли (%)	Фагоцитарне число (умсв. од.)	Індекс завершеності фагоцитозу (умсв. од.)
До початку	Усі хворі	60	90,8±2,8	4,82±0,44	0,84±0,03*
В середині	Контроль	30	89,3±2,4	4,66±0,77	0,79±0,06
	Основна	30	89,5±2,3	5,25±0,34	0,86±0,04
Наприкінці	Контроль	24	93,5±2,2	3,87±0,61	0,72±0,03**
	Основна	29	90,6±1,8	3,30±0,26	0,90±0,05***
	Здорові жінки	40	85,8±0,98	3,80±0,20	1,30±0,08

Примітка. Вірогідно відносно: * – здорових жінок; ** – аналогічного показника до лікування; *** – показників контрольної групи на даний термін обстеження; $p < 0,05$.

впливу. Тільки у хворих основної групи наприкінці лікування даний показник зростав до нижньої межі довірчого інтервалу середньостатистичної норми і вірогідно перевищував контроль.

Виявлене нами вірогідне зниження функціональної активності фагоцитуючих нейтрофілів крові (відсутність завершеності фагоцитозу при його нормальній поглинальній спроможності), більш виражене у хворих контрольної групи, може визначати недостатнє виведення ЦІК із кровотоку, що підтверджує підвищений вміст цих комплексів протягом усього курсу поєднаного променевого лікування хворих на дану онкопатологію.

- Кузьміна Е.Г., Пантелеєва Е.С., Дорошенко А.Н. и др. Иммуный гомеостаз больных раком шейки матки на этапах сочетанного лучевого лечения: Матер. I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – С. 462.
- Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справ. / Под ред. А.И. Карпищенко. – СПб: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 287–312.
- Olinescu A., Hristescu S., Roman S. // Arch. Roum. pathol. exp. et microbiol. – 1987. – Vol. 46, № 4. – P. 311–319.
- Кудревицкий А.И. // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 45–47.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – 224 с.

Дата надходження: 21.06.2001.

Дата остаточного надходження: 01.11.2001.

Адреса для листування:
Ефимова Галина Степанівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна

Висновки

1. Використання поєднаної променевої терапії хворих на РШМ приводить до розвитку імунних реакцій з переважанням гуморальних факторів над клітинними.

2. Застосування ліпохроміну на фоні поєднаного променевого лікування сприяє підвищенню вмісту Т- і В-лімфоцитів, перетравлювальної спроможності нейтрофілів периферійної крові та зниженню рівня ЦІК.

Література

- Вишневская Е.Е. Анализ осложнений при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки и меры их предупреждения // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. – Минск, 1990. – С. 158–162.
- Семикоз Н.Г. // Междунар. мед. журн. – 1998. – Т. 7, № 2. – С. 219–221.
- Косенко И.А., Дударев В.С., Зубовский Д.К. и др. Переносимость комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Тез. докл. VI науч.-практ. конф. онкологов республики Беларусь. – Минск, 1994. – С. 180–182.