

ИММУНОГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

Г.А. Неродо, Т.В. Мироненко, А.М. Тютюнова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий

IMMUNOHORMONAL INTERACTIONS IN PATIENTS WITH VULVAR CANCER

G.A. Nerodo, T.V. Mironenko, A.M. Tyutyunova

Rostov Oncology Research Institute, Russian Agency for Medical Technologies

A parallel study of some parameters of the endocrine and immune systems was conducted in 120 patients with vulvar cancer prior to treatment.

Most patients were found to have impaired immunogenesis: the reduced count and function of T and B lymphocytes, decreased natural killer cells, suppressed macrophageal transformation of monocytes, higher percentage of immunocomplexes, insufficient production of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG), which was induced by the elevated level of cortisol in its slower metabolism at the periphery, reduced function of the pituitary-thyroid system, the balance of sex steroids shifted towards testosterone, a predominance of luteinizing hormone over follicle-stimulating hormone, and inhibited growth hormone production.

Key words: vulvar cancer, lymphocytes, natural killer cells, immune complexes, testosterone, thyroxine, triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone, follicle-stimulating hormone luteinizing hormone

Введение

В экспериментальных и клинических исследованиях получены неопровержимые данные, свидетельствующие о важной роли иммунных и гормональных факторов в формировании противоопухолевой резистентности.

Нарушение гормонального баланса, так же как и состояние иммунодепрессии, является не только фоном, но в большинстве случаев и обязательным фактором возникновения опухолевого процесса [1—4]. Между данными системами согласно современным воззрениям существует тесная взаимосвязь. В одном случае она носит синергический, в другом — антагонистический характер. Эти факторы послужили основой для выделения такой дисциплины, как эндокринологическая иммунология [5].

Исследования в этой области показали, что эндокринная система является важным компонентом регуляции иммуногенеза [6]. Гормональное равновесие при этом обеспечивает нормальное состояние иммунологического статуса.

Данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что при стимуляции клеточного иммунитета у онкологических больных не только улучшаются иммунные показатели, но одновременно отмечается тенденция к нормализации гормонального статуса [7].

В данном исследовании нами проведено параллельное изучение некоторых показателей эндокринной и иммунной систем у больных раком вульвы (РВ) до лечения для выяснения характера их взаимоотношений и роли в становлении и развитии злокачественного процесса при данной локализации.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 120 больных РВ менопаузального периода, у которых до лечения изучена функция гипофиз-адренкортикоидной, гипофиз-гонадной и гипофиз-тиреоидной систем и параллельно определены некоторые параметры, характеризующие состояние иммуногенеза.

Функцию гипофиз-адренкортикоидной системы изучали по содержанию в крови адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (F) радиометрическими методами, а также по величине суточной экскреции F, кортизола (E), тетрагидрокортизола (ТНФ), тетрагидрокортизона (ТНЕ), дегидроэпиандростерона (ДЭА), которые определяли в суточной моче общепринятыми биохимическими методами.

О функции гипофиз-гонадной системы судили по уровням фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, тестостерона в крови и экскреции с мочой эстрона (Э₁), эстрадиола (Э₂), эстриола (Э₃), андростерона (А), этиохоланолона (Эт), а также по соотношению между ними. Состояние тиреоидного статуса больных характеризовало содержание в периферической крови тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃), также исследовали концентрацию в крови соматотропного гормона (СТГ).

Для характеристики иммунного статуса больных изучали ингредиенты клеточного и гуморального иммунитета. При этом определяли не только число лимфоцитов, но и их функциональную активность при помощи реакции бласттрансформации (РБТ), оказываемой на такие митогены, как

фитогемаглютинин (ФГА) и конканавалин А (ConA). В реакции спонтанного розеткообразования (РСРО) с эритроцитами барана отличали число общих Т-Е-розеткообразованных (РОК) и Т-активных клеток. Образование Е-РОК в присутствии теофиллина (ТФ) квалифицировали как ТФ-резистентные (ТФ) лимфоциты. ТФ-чувствительные (ТФ⁺) лимфоциты вычисляли по разнице Е-РОК в среде 199 и Е-РОК с теофиллином. При делении первого показателя на второй получали коэффициент их соотношения (ТФ/ТФ⁺), характеризующий состояние равновесия субпопуляций лимфоцитов, обогащенных хелперами и супрессорами. Функцию В-лимфоцитов определяли по лимфоцитарной реакции на пирогенал. В периферической крови изучали показатели макрофагальной трансформации моноцитов (ПМТМ), в нативном мазке крови — натуральные киллеры (НК), в сыворотке — уровень циркулирующих иммунных комплексов (ИК). Методом радикальной иммунодиффузии исследовали иммуноглобулины А, М, G.

Результаты

Общее число лимфоцитов у больных РВ в среднем составляло $0,85 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ($21,1 \pm 1,9\%$), что было статистически достоверно ниже ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), чем у здоровых женщин сопоставимого возраста — $2,04 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($31,3 \pm 2,2\%$).

У большинства больных пролиферация лимфоцитов (РБТ) на митоген-ФГА в абсолютных цифрах — $0,31 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ и относительных показателях ($36,5 \pm 2,6\%$) была ниже ($p < 0,01$), чем у здоровых — $1 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ и $56 \pm 2,4\%$.

Абсолютное число бласттрансформированных на ConA лимфоцитов ($0,25 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$) также существенно ($p < 0,001$) отличалось от нормального — $0,6 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$. Т-общие лимфоциты в процентах у больных составили $61,3 \pm 3,2$ при норме $68 \pm 3,1$. Из них $35 \pm 1,2\%$ при норме $42 \pm 2,1\%$ являлись активными рецепторными клетками (Т-активные).

В абсолютных величинах различия этих показателей еще более наглядны. Так, абсолютное число Т-общих лимфоцитов у больных равнялось $0,52 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, что было в 2,5 раза ниже, чем у здоровых ($1,29 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). Индекс соотношения ТФ- и ТФ⁺-клеток в абсолютных цифрах ($0,03 \pm 0,002$) у больных был также вдвое ниже, чем у здоровых ($0,06 \pm 0,004$, $p < 0,001$).

Активность макрофагов при трансформации их из моноцитов периферической крови в абсолютных величинах ($0,43 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$) в 2,6 раза ниже, чем в норме ($1,12 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$). Число НК в абсолютных показателях в среднем в 2,4 раза ниже нормального ($0,1 \pm 0,009$ и $0,24 \pm 0,02$).

Таким образом, значительные нарушения Т-системы иммунитета у больных РВ выражались

в относительной и абсолютной Т-лимфопении, угнетении РБТ, снижении способности к активному РО.

Функциональная разбалансированность была обусловлена наличием низкого количества основных регуляторных клеток ($40 \pm 2,1\%$ при норме $51 \pm 3,6\%$) и также выражалась в сниженной активности В-лимфоцитов и макрофагов. РБТ на пирогенал составила $36,5 \pm 2,4\%$, в норме — $55,3 \pm 4,2$ ($p < 0,01$). В абсолютных величинах этот показатель у больных был в 3 раза ниже, чем у здоровых ($0,31 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ и $1,05 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$). На этом фоне процентное содержание ИК ($48 \pm 3,2$) почти в 2 раза выше, чем у здоровых ($25 \pm 3,3$).

У подавляющего большинства больных со статистической значимостью снижен уровень иммуноглобулинов (Ig) всех классов: IgM — $165 \pm 7,9$ при норме 240 ± 22 , IgA — 215 ± 19 при норме 368 ± 27 и IgG — 1142 ± 55 при норме 2000 ± 160 .

Изучение гормонального статуса больных РВ свидетельствовало прежде всего о четко существующей разбалансированности между периферическими железами — кора надпочечников, яичники, щитовидная железа — и центральными механизмами, регулирующими функцию этих желез.

У большинства пациенток отмечено увеличение уровня F, как в кровяном русле ($348 \pm 17,1$ нмоль/л при норме $218 \pm 20,2$), так и в суточной моче ($0,99 \pm 0,08$ при норме $0,72 \pm 0,03$). Состояние гиперкортицизма усугубляется угнетением процессов метаболизма F. Активность трансформации F и его инактивации отражает коэффициент отношения F к сумме его метаболитов — E, ТНФ, ТНЕ, превышающий соответствующий показатель контрольной группы почти в 2 раза: $4,96 \pm 0,28$ и $8,98 \pm 0,47$.

На фоне сниженной продукции ДЭА у большей половины больных содержание А ($4,96 \pm 0,28$) и Эт ($8,46 \pm 0,47$) со статистической достоверностью превышает норму ($3,28 \pm 0,21$ и $5,34 \pm 0,02$ соответственно).

Результаты исследования гипотиз-гонадной системы свидетельствуют не только о нарушении реципрокных отношений между половыми стероидами и гонадотропинами, но и об отклонении в нормально существующем равновесии между отдельными классами половых стероидов и их фракциями между собой.

Явное преимущество среди всех половых гормонов имел тестостерон. Количество его в циркулирующей крови составило в среднем $1,96 \pm 0,1$ нмоль/л, что в 3 раза превышало нормальный уровень ($0,68 \pm 0,09$), вдвое ниже нормы был уровень прогестерона. Равновесие между эстрогенами и андрогенами сдвинуто в пользу последних. Соотношение Э₁+Э₂/тестостерон у больных составило $5,2 \pm 0,4$, у здоровых — 15 ± 2 .

Явление дисбаланса выявлено и в центральных звеньях регуляции гормонального статуса. Уровень АКТГ часто не зависел от содержания F, во II и III стадиях болезни почти в 2 раза выше, чем у здоровых, был коэффициент отношения ЛГ к ФСГ: $1,12 \pm 0,08$ при норме $0,69 \pm 0,06$. У большинства пациенток была снижена продукция СТГ — $0,68 \pm 0,05$ при норме $1,80 \pm 0,2$ ТТГ, T_3 — $0,83 \pm 0,06$ при норме $1,76 \pm 0,29$.

Не исключено, что в сложной цепи нарушений гормонального статуса больных РВ первичным является повышенный уровень F, в основе которого может быть несостоятельность гормоно-метаболической функции печени или снижение

метаболически активного гормона щитовидной железы, принимающего участие в этом процессе.

Увеличение содержания неметаболизированного F в свою очередь влечет за собой огромную цепь последовательных нарушений: состояние гиперандрогении, угнетение трансформации T_4 в T_3 , подавление чувствительности тиреотрофов к тиреотропин-рилизинг-гормону, нарушение функции гипофиз-гонадной системы и состояния метаболизма стероидных гормонов, снижение продукции гонадотропинов и СТГ.

Наблюдаемые нами изменения в каждом звене эндокринной системы были сопряжены с угнетением иммуногенеза [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев, 1987.
2. Златник Е.Ю. Роль иммунологической системы в реализации эффекта химиотерапии на аутологических жидких тканях у онкологических больных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д, 2003.
3. Сидоренко Ю.С. Состояние баланса стероидных гормонов у больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы. Ростов н/Д, 2000.
4. Сидоренко Ю.С. Эндокринные аспекты рака почки. Ростов н/Д, 2007.
5. Mullington G., Buckingham J. Thymic peptides and neuroendocrine-immune communication. J Endocrinol 1992;(2):163—8.
6. Hawkins R.A., Roberts M.M. Oestrogen receptors and breast cancer: current status. Br J Surg 1980;67(3):153—69.
7. Вагнер В.П., Войткевич Е.Г., Загора Г.И. Эффективность иммуномодуляторов при комплексном лечении больных раком легкого. Клин мед 1991;69(12):55—9.
8. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия. М., 1988.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

М.М. Высоцкий, М.А. Дигаева
ГОУ ВПО МГМСУ

RISK FACTORS FOR SPORADIC OVARIAN CANCER

М.М. Vysotsky, М.А. Digayeva
Moscow State University of Medicine and Dentistry

The review of the literature on the problems of sporadic ovarian cancer details the present views of its disputable risk factors, such as dietary habits, body weight, contraception, and labor, and age of commencing a sexual activity. It discusses the dietary and sexual behavior model that has changed since the Neolithic, as well as the number of menses and ovulations throughout the reproductive period. The works by authors dealing with the impact of smoking and alcohol consumption on the risk of ovarian cancer are analyzed.

Key words: ovarian cancer, risk factors

Новообразования яичников в общей структуре онкологических заболеваний выявляют почти у 14% всех пациенток с гинекологическими заболеваниями. Они характеризуются трудностями ранней диагностики, а при раке яичников (РЯ) — низкой эффективностью лечения и высокими показателями летальности.

В Западной Европе и США РЯ занимает 3-е место по частоте возникновения среди злокачественных опухолей женского полового тракта. В целом это 5-й по распространенности и причинам смертности от всех злокачественных новообразо-

ваний рак после рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого и желудка. Однако по показателям смертности в течение первого года с момента выявления заболевания и показателю позднего его обнаружения РЯ лидирует [1, 2]. Средний возраст установления диагноза sporadic РЯ равен 58 годам [3]. Частота встречаемости заболевания возрастает до 75 лет, после чего начинается ее снижение.

Скорректированная заболеваемость РЯ варьирует в зависимости от стран и континентов. Так, по данным Мирового фонда по изучению рака,