

Є.В. Калінін

Луганський державний
медичний університет,
Український науковий центр
АМН України, Луганськ,
Україна

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З РЕЦИДИВАМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Ключові слова: рак прямої
кишки, рецидив, імунологічні
показники, фактори.

Резюме. Вивчено імунологічні показники у хворих після виконання радикальних операцій з приводу раку прямої кишки (РПК) залежно від рецидивування захворювання. Встановлено, що значні порушення показників клітинного імунітету можуть свідчити про більш високий ризик розвитку рецидивів РПК, ніж помірні.

ВСТУП

Лікування раку прямої кишки (РПК) — одна з найбільш актуальних і складних проблем сучасної онкології [6]. За останні десятиріччя захворюваність на РПК суттєво підвищилася [1]. У 2000 р. в загальній структурі захворюваності населення України на злоякісні новоутворення РПК займає 4-е місце (після раку трахеї, бронхів та легень, раку шлунка, раку передміурової залози) у чоловіків, 7-е — у жінок [8]. У цілому чоловіки хворіють на РПК в 1,5–1,6 разу частіше, ніж жінки. Чітка тенденція до підвищення стандартизованих показників захворюваності на РПК [9] відзначена за останні роки практично в усіх країнах СНД [10].

Основний спосіб лікування хворих на РПК — комбінований з виконанням радикальної операції, проведенням хіміопроменевої терапії з додатковим використанням радіомодифікаторів і синхронізаторів клітинного циклу пухлин [5]. Як правило, променевою терапією призначають до хірургічного лікування, що дає можливість підвищити абластичність останнього, показник операбельності пухлин, знизити в подальшому частоту виникнення метастазів та місцевих рецидивів пухлини [9]. Однак проведення комбінованого лікування негативно впливає на стан імунної системи у хворих на РПК, може призвести до формування вторинних імунодефіцитних станів [7].

Основною причиною незадовільних віддалених результатів лікування хворих на РПК є рецидиви, їх частота, за даними різних авторів, складає від 7,5 до 32,7% [7]. Оскільки елімінація пухлинних клітин із організму — одна з найважливіших функцій імунної системи, формування імунодефіцитних станів може сприяти розвитку рецидивів захворювання. Ризик рецидивування РПК суттєво підвищує вихідна лімфопенія: у хворих із відносним вмістом лімфоцитів в крові 19% та нижче рецидиви відзначали в 24,9 ± 1,9% випадків, з нормальним рівнем (від 19 до 37%) — в 2,7 ± 0,5%, тобто у 9,2 разу рідше [2]. Вірогідне підвищення частоти розвитку рецидивів відзначали у хворих віком до 40 років — 38,2 ± 5,9%, у пацієнтів старшого віку цей показник складає 9,0 ± 0,8%, тобто в 4,2 разу нижчий [6]. Таку відмінність пояснюють, зокрема, відбором найбільш злоякісних клонів пухлинних клітин на фоні більш високого імунітету у хворих молодого віку [2]. На жаль, конкретні імунологічні показники, зміна

яких має прогностичне значення щодо розвитку рецидивів РПК, ще остаточно не визначені.

Метою роботи була порівняльна оцінка комплексу імунологічних показників у хворих на РПК залежно від наявності або відсутності рецидивів пухлини.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 110 хворих (55 чоловіків та 55 жінок у віці від 26 до 72 років), яким було виконано радикальну операцію з приводу РПК і проведена променева та хіміотерапія. Для діагностики рецидиву РПК застосували клінічні (ректальне та вагінальне обстеження), ендоскопічні (ректороманоскопія, фіброколоноскопія з біопсією), рентгенологічні (іригоскопія) методи, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та малого таза, пункційну біопсію пухлини з подальшим цитологічним та патогістологічним дослідженням. За результатами обстеження хворі були розподілені на 2 групи за віком, статтю, ступенем морфологічного диференціювання пухлинних клітин, видом хірургічного втручання та сумарною дозою опромінення. До 1-ї групи ввійшли 45 хворих з рецидивами РПК, що виникли у термін від 7 міс до 2 років після оперативного втручання: у 28 (62,2%) — до 1 року, у 12 (26,7%) — від 1 до 1,5 року та у 5 (11,1%) — від 1,5 до 2 років; до 2-ї групи — 65 хворих без рецидивів РПК.

В обох групах хворих вивчали комплекс імунологічних показників, який включав визначення відносного та абсолютного вмісту в периферичній крові Т(СD3+)-, В(СD22+)-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів (СD4+), Т-супресорів/кілерів (СD8+), а також активність Т-лімфоцитів в РБТЛ на ФГА. Вміст лімфоцитів у крові визначали за методикою В.М. Фролова та співавторів [11] із застосуванням відповідних комерційних моноклональних антитіл («Ortho Diagnostic Systems Inc», США). Підраховували імунорегуляторний індекс СD4+/СD8+ (Th/Ts). Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за методикою, описаною в літературі [4], з оцінкою отриманих результатів морфологічним способом. Контролем слугували аналогічні показники рандомізованої за віком і статтю (22 чоловіки, 20 жінок) групи донорів — мешканців м. Луганська.

Отримані дані обчислювали на комп'ютері «Селігон 300» за допомогою стандартного пакету приклад-

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

них програм, що використовуються для аналізу імунологічної інформації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У більшості обстежених хворих встановлено Т(CD3+)-лімфопенію, зменшення кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів та зниження імунорегуляторного індексу, а також показника РБТЛ (таблиця), що свідчить про формування вторинного імунодефіцитного стану за відносним супресорним типом. Ступінь імунологічних зсувів вірогідно залежав від наявності або відсутності рецидиву РПК.

У хворих 1-ї групи за наявності рецидиву Т-лімфопенія була більш вираженою: відносний вміст CD3+-клітин зменшувався до $48,1 \pm 1,6\%$ порівняно з таким у донорів $69,5 \pm 2,2\%$ ($p < 0,01$), абсолютна кількість — у 2,7 разу ($p < 0,001$). Відносна кількість Т-хелперів (CD4+) була знижена порівняно з нормою в 1,7 разу ($p < 0,001$), абсолютна — в 3,1 разу ($p < 0,001$). Меншою мірою знижувався вміст Т-супресорів (CD8+) — вірогідну відмінність від їх

Таблиця

Імунологічні показники хворих на РПК залежно від наявності або відсутності рецидивів пухлини (M ± m)

Імунологічний показник	Донори	Група хворих на РПК		p
		1-ша (n = 45)	2-га (n = 65)	
CD3+, %	$69,5 \pm 2,2$	$48,1 \pm 1,6^{**}$	$56,1 \pm 2,1^*$	=0,05
Г/л	$1,26 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,01^{***}$	$0,94 \pm 0,03^*$	<0,01
CD4+, %	$45,5 \pm 1,3$	$26,4 \pm 1,1^{***}$	$32,4 \pm 1,3^{**}$	=0,05
Г/л	$0,82 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,01^{***}$	$0,53 \pm 0,02^{**}$	<0,01
CD8+, %	$22,8 \pm 1,6$	$20,3 \pm 1,1$	$19,9 \pm 1,2$	>0,1
Г/л	$0,41 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,01^{***}$	$0,34 \pm 0,02$	<0,01
CD4/CD8	$2,0 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,01^{***}$	$1,5 \pm 0,02^{**}$	<0,01
CD22+, %	$22,6 \pm 1,4$	$10,9 \pm 1,8^*$	$20,7 \pm 2,5$	=0,05
Г/л	$0,41 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01^{**}$	$0,34 \pm 0,03$	<0,01
РБТЛ, %	$68,8 \pm 2,2$	$40,4 \pm 1,8^{***}$	$49,9 \pm 2,0^*$	<0,05

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ порівняно з донорами; p — відмінність показників в 1-й та 2-й групах хворих.

вмісту у донорів визначено лише за абсолютною кількістю цих клітин. Імунорегуляторний індекс був знижений у хворих цієї групи в 1,8 разу. За відсутності рецидиву (2-га група) зазначені показники порівняно з такими у донорів змінювалися аналогічно, але були суттєво вищими (за винятком відносного вмісту CD8+-клітин), ніж у хворих 1-ї групи.

Кількість В-лімфоцитів (CD22+) за відсутності рецидивів РПК була на рівні нижньої межі норми, за наявності рецидивів — зменшувалася. При цьому більш виражене зменшення абсолютної кількості CD22+-клітин у хворих з рецидивами РПК значною мірою було пов'язане з загальною лімфопенією. Показник РБТЛ був знижений в 1-й групі в 1,7 разу ($p < 0,001$), в 2-й — в 1,3 разу ($p < 0,05$). Всі імунологічні показники, що вивчалися, вірогідно відрізнялися залежно від наявності або відсутності рецидивів РПК.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих на РПК, яким проведено комбіноване лікування (радикальна операція, променева та хіміотерапія), характерне зниження показників клітинного імунітету у період спостереження від 7 міс до 2 років після оперативного втручання.

2. За наявності рецидивів РПК кількість CD3+, CD4+, CD8+, CD22+-лімфоцитів в крові хворих менша, імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) та індекс РБТЛ на ФГА вірогідно нижчі, ніж у пацієнтів без рецидивів.

3. Можна вважати, що за наявності суттєво вираженої імунологічної недостатності ймовірність розвитку рецидивів РПК вища, ніж при помірних змінах показників клітинного імунітету; поглиблення імунологічних зсувів може свідчити про підвищений ризик розвитку рецидивів РПК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барсуков ЮА. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки: [Автореф дис... д-ра мед наук]. Моск гос мед ин-т им. Пирогова. Москва. 1991. 46 с.
2. Бережная НМ. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований. Журн практ врача, 1997; (4): 11–4.
3. Калинин ЕВ. Эффективность комбинированного лечения начальных форм рака прямой кишки. В: Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: 36 наук праць Київ, Луганськ, Харків, 2002; 5 (44): 207–14.
4. Киселева ЕП, Цвейбах АС, Гольдман ЕИ, Пигарева НВ. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных. Иммунол 1985; (1): 76–8.
5. Кныш ВИ, Бондарь ГВ, Алиев БМ, Барсуков ЮА. Комбинированное и комплексное лечение распространенного рака прямой кишки. Москва: Медицина, 1990. 158 с.
6. Воробьев ГИ, Одарюк ТС, Симакина ЕП и др. Комплексное лечение рака прямой кишки. Рос онкол журн 1998; (3): 43–7.
7. Правосудов ИВ, Ковалев ВК. Современные принципы хирургического лечения ранних форм колоректального рака. Вопр онкол 1997; 43 (3):324–6.
8. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЄЛ и др. Рак в Україні, 2000–2001. Бюлетень національного канцер-реєстру. Київ, 2002. 73 с.
9. Севостьянов СИ, Воробьев ГИ. Диагностика и хирургическое лечение рецидивов рака прямой кишки. Хирургия 1996; (1): 23–6.
10. Трапезников НН, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). Москва, 2001. 386 с.
11. Фролов ВМ, Пересадин НА, Баскаков ИН. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных. Лаб дело 1989; (6): 71–2.

CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH RELAPSES OF RECTAL CANCER

E.V. Kalinin

Summary. A complex of immunologic indicators was assessed in patients who were subjected to radical surgery for rectal cancer (RC) with account for relapses. It is shown that considerable abnormalities in cellular immunity may be an indicator of a higher risk of RC relapses as compared to moderate abnormalities.

Key Words: rectal cancer, relapse, immunologic indicators, factors.

Адреса для листування:

Калінін Є.В.
91045, Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1
Луганський державний медичний університет,
відділ екологічної генетики і клінічної імунології
УНЦ АМН України