

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2011 • Том 5 • № 2

**Дифференцированный подход
к лечению аденомиоза**

**Состояние гуморального иммунитета
у женщин при опухолевых
заболеваниях матки**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ

Ефремов А.В.¹, Матвеевский Н.А.², Трунов А.Н.¹, Сафронов И.Д.¹

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

² НИИ Терапии СО РАМН (г. Новосибирск)

Резюме: цель исследования – изучение изменений показателей, отражающих активацию гуморального звена иммунной системы, выраженность деструктивных процессов и аутоиммунных реакций у пациенток с опухолевыми заболеваниями тела матки. В результате тестирования были выявлены достоверно высокие концентрации IgA, уровни циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител к антигенам нативной ДНК. Полученные данные свидетельствуют о значимости активации иммунных (аутоиммунных) реакций и деструктивных процессов в патогенетических механизмах развития миомы и рака тела матки.

Ключевые слова: миома, рак матки, гуморальный иммунный ответ, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела к антигенам нативной ДНК.

Введение

Среди онкологических заболеваний у женщин рак репродуктивных органов составляет более 30% [3]. Наиболее частыми злокачественными новообразованиями половых органов являются рак шейки и тела матки [12]. Ежегодно во всем мире отмечается 189000 новых случаев заболеваний и 45000 случаев смерти от рака матки [10]. Вместе с тем отмечено, что эффективность лечения и прогноз злокачественных заболеваний зависит от ранней диагностики, своевременного и адекватного лечения фоновых и предраковых заболеваний женских гениталий.

Вопросы профилактики и лечения опухолевых заболеваний матки, несмотря на достигнутые успехи, являются актуальной сферой исследования в медицинской науке [1]. Это связано с высокой частотой онкологической патологии матки, а также «омоложением» возраста пациенток [11]. По эпидемиологическим данным, заболеваемость раком эндометрия за последние десятилетия возросла на 79%, а рост женщин моложе 35 лет с раком шейки матки составил более 150%. Важной проблемой, являются гиперплазии и фоновые заболевания мио- и эндометрия матки, что в большинстве случаев сопряжено с репродуктивными нарушениями и высоким риском прогрессии в рак.

Научные данные свидетельствуют, что в патогенетических механизмах опухолевого роста значимую роль играют иммунные процессы. Противоопухолевый иммунитет действует как на стадии канцерогенного воздействия, так и при уже сформировавшейся опухоли [2,9]. Известно, что риск возникновения рака значительно возрастает при иммунной недостаточности первичного происхождения, связанной с генетически обусловленной неспособностью организма продуцировать то или иное важное звено иммунного ответа [5,13]. Кроме этого онкологический риск нарастает с возрастом по мере старения организма и увядания его репродуктивной функции. Одновременно с этим происходят изменения в системе иммунитета, ослабляющие эффективность иммунного надзора [14,15].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка функционального состояния гуморального звена иммунитета у пациенток с миомой и раком тела матки для уточнения патогенетических особенностей течения патологического процесса.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 435 женщин, из которых первую группу составили 100 пациенток с диагнозом миома тела матки – МТМ (средний возраст 58,4±3,91 лет). У 63,0% пациенток этой группы при ультразвуковом исследовании были обнаружены единичные миоматозные узлы, у 37,0% – множественные. Общие размеры матки соответствовали 5-6 недельному сроку беременности у 60,0% больных, 7-9 недельному сроку – у 40,0%. Более 50% пациенток не предъявляли жалоб, характерных для больных миомой матки; 31,0% отмечали болезненные менструации, а в 27% отмечались обильные и длительные менструации.

Во вторую группу вошли 290 женщин с РТМ. Согласно степени дифференцировки опухоли группа состояла из 34,5% пациенток с высокодифференцированной, 33,8% – с умереннодифференцированной и 31,7% – с низкодифференцированной аденокарциномой. Распределение по морфологическим стадиям заболевания показало, что у 67,6% пациенток имеется I стадия заболевания; у 20,6% – II; у 7,4% – III и у 4,4% – IV стадия. Средний возраст пациенток составил 63,3±5,2 лет.

В контрольную группу были включены 45 женщин, находящихся в таком же возрасте, что и пациентки клинических групп, но не имеющих в анамнезе опухолевых заболеваний матки и других внутренних органов.

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

У всех обследованных женщин было проведено определение концентраций иммуноглобулинов А (IgA), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), являющихся, по мнению ряда ученых, интегральным показателем состояния активации гуморального звена иммунной системы [7], а также уровень аутоантител к антигенам нативной ДНК (ААТ к н-ДНК).

Содержание IgA определялось прямым сэндвич-вариантом иммуноферментного анализа. Исследования выполнялись на тест-системах Ig-СТРИП производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия) по инструкции производителя. Определение циркулирующих иммунных комплексов проводилось методом жидкостной преципитации с 4% ПЭГ-6000. Аутоантитела к антигенам нативной ДНК в сыворотке крови пациенток определялись с помощью тест-системы «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ «Сибмедприбор» (Россия) по инструкции производителя. Результаты анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» производства ЗАО «ПИКОН» (Россия) при длине волны 450 нм.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с применением корреляционного анализа и t-критерия Стьюдента [4]. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Границы нормативных значений вычислялись методом прибавления или вычитания сигмального отклонения от значения «средней» показателя по рекомендациям ВОЗ.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований (см. таблицу 1) было выявлено, что «средняя» концентраций IgA в крови в контроле составила $1,84 \pm 0,13$ г/л, а нижняя и верхняя границы нормативных значений – 1,47 и 2,21 г/л, соответственно. У пациенток с диагнозом МТМ «средняя» концентраций IgA в крови была достоверно выше в 1,61 раза «средней» контроля ($p < 0,05$). Причем «средняя» содержания IgA у пациенток с МТМ была выше в 1,34 раза верхней границы нормативных значений ($p < 0,05$). У пациенток с диагнозом РТМ «средняя»

концентраций IgA в крови также была достоверно выше в 2,04 раза «средней» нормативных значений и выше в 1,71 раза верхней границы нормы ($p < 0,05$).

Индивидуальный анализ полученных данных позволил выявить следующие закономерности. У пациенток с МТМ значения IgA, находящиеся в границах нормы, были тестированы в 21,7%; а превышающие верхнюю границу нормы – в 78,3% случаев наблюдения. У пациенток с РТМ концентрации IgA в крови превышали верхнюю границу нормы в 100% случаев наблюдений.

Определение уровня ЦИК в крови (таблица 1) у женщин контрольной группы позволило зафиксировать «среднюю» их содержания, равную $87,2 \pm 8,1$ усл. ед, верхняя граница нормативных значений для тестируемого показателя равнялась 104,2 усл. ед. У пациенток с МТМ было установлено, что «средняя» уровня ЦИК значительно превышает «среднюю» контрольных данных в 1,42 раза ($p < 0,05$). У пациенток с РТМ было установлено, что «средняя» ЦИК также значительно превышает «среднюю» показателей контроля в 2,15 раза ($p < 0,05$). Установленные изменения показателей ЦИК в крови свидетельствуют о выраженном повышении уровня образования комплексов антиген-антитело при опухолевых заболеваниях матки.

Индивидуальный анализ показал, что у пациенток с МТМ содержание ЦИК, находящихся в границах нормативных значений, было тестировано в 12%, а превышающие верхнюю границу нормы – в 88% случаев наблюдения. У пациенток с РТМ превышение верхней границы нормы ЦИК было зафиксировано в 100% случаев наблюдения.

Представляет несомненный интерес выявление выраженности деструктивных, аутоиммунных процессов у пациенток с опухолевыми процессами в теле матки. В настоящее время развитие деструктивных процессов в организме человека при различных патологических процессах связывается с нарушением целостности клеточных мембран, возникающим в процессе их разрушения продуктами свободнорадикального окисления [6]. Одним из универсальных маркеров деструкции тканей организма является появление в циркуляции повышенного содержания нативной ДНК, связанного с разрушением клеточных мембран и освобождением ядерного вещества. В результате сложных механизмов взаимодействия с иммунной системой против ДНК в организме происходит синтез аутоантител, по уровню которых можно, опосредованно, судить о выраженности деструкции клеточных структур [8].

Показатели	Группы обследованных женщин		
	контроль (n = 45)	с миомой (n = 100)	с раком матки (n = 290)
IgA (г/л)	$1,84 \pm 0,13$	$2,96 \pm 0,18^*$	$3,76 \pm 0,23^*$
ЦИК (усл ед)	$87,2 \pm 8,1$	$123,4 \pm 14,6^*$	$187,1 \pm 21,4^*$
ААТ к н-ДНК (усл ед)	$1,69 \pm 0,11$	$2,43 \pm 0,19^*$	$4,05 \pm 0,31^*$

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов А, циркулирующих иммунных тел и аутоантител к нативной ДНК в крови у больных миомой матки (M ± m).

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями.

При оценке уровней ААТ к н-ДНК в крови (таблица 1) у женщин контрольной группы была зафиксирована «средняя», равная 1,69±0,11 усл. ед., верхняя граница значений для тестируемого показателя соответствовала 1,94 усл. ед. У пациенток с МТМ была получена «средняя» величина ААТ к н-ДНК, превышающая контрольные значения в 1,44 раза ($p<0,05$). Причем «средняя» уровень ААТ к н-ДНК у пациенток с МТМ превышает в 1,25 раза верхнюю границу нормы ($p<0,05$). У пациенток с РТМ при анализе ААТ к н-ДНК в крови была установлена «средняя», значение которой превышало в 2,4 раза нормативную величину и в 2,1 раза верхнюю границу нормативных значений ($p<0,05$).

Индивидуальный анализ полученных данных свидетельствует, что у пациенток с МТМ уровень ААТ к н-ДНК в крови, находящийся в границах нормативных значений, был протестирован в 18,3%, а превышающий верхнюю границу нормы – в 81,7% случаев наблюдения. У пациенток с РТМ уровень ААТ к н-ДНК, находившийся в границах нормативных значений, протестирован не был, а превышение верхней границы нормы было зафиксировано в 100% случаев наблюдения.

Проведенный корреляционный анализ между изучаемыми показателями позволил выявить следующие взаимосвязи: в контрольной группе женщин была выявлена обратная коррелятивная взаимосвязь между концентрацией IgA и уровнем ЦИК ($r=-0,55$, $p<0,05$), которая отражает взаимозависимость и баланс между наработкой антител и их утилизацией посредством связывания в циркулирующий иммунный комплекс.

У пациенток с МТМ и РТМ данная коррелятивная взаимосвязь сохраняется, однако, становится положительной ($r=+0,4$, $p<0,05$; $r=+0,53$, $p<0,05$, соответственно). Это свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы и нарушении баланса между синтезом иммуноглобулинов, образованием ЦИК и их утилизацией. Кроме того, в группе пациенток с диагнозом РТМ была выявлена прямая коррелятивная взаимосвязь между концентрацией IgA и уровнем ААТ к н-ДНК ($r=+0,5$, $p<0,05$), которая свидетельствует, что нарастающие в организме процессы тканевой деструкции с выходом ядерных ДНК приводят к усиленному синтезу IgA с развитием аутоиммунных процессов.

Заключение

Таким образом, при оценке показателей, отражающих состояние гуморального звена иммунной системы, было показано, что у пациенток с МТМ и РТМ тестируется достоверное повышение концентрации IgA, ЦИК и ААТ к н-ДНК, которое более выражено у пациенток с диагнозом РТМ. Полученные результаты свидетельствуют о значимости активации гуморального звена иммунной системы, выраженности деструктивных и аутоиммунных процессов в патогенетических механизмах развития злокачественных заболеваний матки. Индивидуальный анализ полученных данных, позволивший зафиксировать 100% превышение верхней границы нормативных значений у пациенток с диагнозом РТМ по уровням ЦИК, ААТ к н-ДНК и концентрации IgA, а также данные корреляционного анализа подтверждают сделанное заключение.

Литература:

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М: Династия, 2007. – 208 с.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000.
3. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 1. С. 1-8
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
5. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунология опухоли. фундаментальные и клинические аспекты // Вопросы онкологии. – 2008. – Том 54, № 4. – С. 401-409
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: Наука, 2001.
7. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. – М.: Наука, 1996.
8. Кудрявцева И.В., Славянская Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Уровни аутоантител к ядерным ДНК, лактоферрина и некоторые иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом // Бюл. СО РАМН – 1999. – № 3-4. – С. 66-68
9. Новиков В. В., Добротина Н. А., Бабаев А. А. Иммунология, 2005. – С. 144-145
10. Dobrzycka B., Terlikowski S.J. Biomarkers as prognostic factors in endometrial cancer // Folia Histochem Cytobiol. 2010. Vol. 48, № 3. P. 319-322
11. Ellenson L.H., Wu T.C. Focus on endometrial and cervical cancer // Cancer Cell. 2004. Vol. 5. P. 533-538
12. Robertson G. Screening for endometrial cancer // Med J Aust. – 2003. – Vol. 16, № 12. – P. 657-659
13. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // Science. – 2011. – Vol. 331(6024). – P 1565-1570
14. Zamarron B.F., Chen W.J. Dual Roles of Immune Cells and Their Factors in Cancer Development and Progression // Int J Biol Sci. 2011. Vol. 7, № 5. P. 651-658.
15. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment // Cancer Treat Res 2006. Vol. 130. P. 103-124

STATE OF HUMORAL IMMUNITY IN WOMEN WITH NEOPLASTIC DISEASES OF THE UTERUS

Efremov A.V.¹, Matveevskij N.A.², Trunov A.N.¹, Safronov I.D.¹

¹ SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of the Health Ministry of Russia

² Institute of Internal Medicine SD RAMS (Novosibirsk)

Abstract: the purpose of this study was to examine changes in indicators that reflect the activation of the humoral immune system, the severity of the destructive processes and autoimmune reactions in patients with neoplastic diseases of the uterus. The testing revealed significantly higher concentrations of IgA, the levels of circulating immune complexes and antibodies to antigens of native DNA. The findings suggest the importance of the activation of immune (autoimmune) reactions and destructive processes in pathogenetic mechanisms of development of uterine fibroids and cancer of the uterus.

Key words: uterine myoma, cancer, humoral immune answer, immunoglobulins, circulating immune complexes, autoantibodies to antigenes native DNA.