

СОПОСТАВЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИГЕНА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

И.Л. Батурина, И.Ю. Орнер, М.А. Зотова, О.С. Абрамовских, К.В. Никушкина, Л.Ф. Телешева

ГБОУ ВПО Южно-Уральский медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Рак шейки матки продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкопатологии у женщин. Сложившаяся ситуация требует поиска новых диагностических критериев прогноза течения данного заболевания. В ходе исследования было установлено, что онкомаркер SCCA является иммунологически зависимым и его определение должно проводиться в совокупности с иммунологическими показателями цервикальной слизи, что имеет значение не только для диагностики, но и для мониторинга проведенной противоопухолевой терапии с целью установления прогноза течения данного заболевания и доклинического выявления рецидивов рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, онкомаркер, SCCA, интерфероны, местный иммунитет, цервикальная слизь.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — это злокачественная опухоль, вызванная неконтролируемым делением и ростом измененных клеток шейки матки. Ежедневно в России от данного заболевания умирает 20 женщин. Несмотря на проводимые исследования, разработанные программы скрининга и профилактики, РШМ продолжает занимать 2 место среди онкологических заболеваний у женщин [1, 2, 3]. Сложившаяся на сегодняшний день ситуация

свидетельствует о поздней диагностике, ее недостаточной эффективности и не всегда адекватном лечении этого заболевания, что требует поиска новых диагностических критериев прогноза течения данного заболевания. Известно, что существующие прогностические факторы имеют низкую специфичность в плане выбора тактики ведения опухолевого заболевания как до лечения, так и в процессе проведения противоопухолевой терапии. Многие исследователи описывают множество молекулярно-биологических маркеров, влия-

Авторы:

Батурина И.Л., научный сотрудник НИИ Иммунологии ЮУГМУ МЗ РФ, г. Челябинск, Россия;

Орнер И.Ю., научный сотрудник НИИ Иммунологии ЮУГМУ МЗ РФ, г. Челябинск, Россия;

Зотова М.А., научный сотрудник НИИ Иммунологии ЮУГМУ МЗ РФ, г. Челябинск, Россия;

Абрамовских О.С., профессор кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики ЮУГМУ МЗ РФ, г. Челябинск, Россия;

Никушкина К.В., ведущий научный сотрудник НИИ Иммунологии ЮУГМУ МЗ РФ, г. Челябинск, Россия;

Телешева Л.Ф., профессор кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики, проректор по научной работе ЮУГМУ МЗ РФ, г. Челябинск, Россия.

Адрес для переписки:

Батурина Ирина Леонидовна
454000, Россия, г. Челябинск, ул. Салавата Юлаева, 26-168.
Тел.: 8 904 977-36-01 (моб.).
E-mail: irisha_baturina@mail.ru

поступила в редакцию 30.04.2014
отправлена на доработку 30.04.2014
принята к печати 06.05.2014

© Батурина И.Л. и соавт., 2014

ющих на опухолевую прогрессию, но результаты их использования для прогноза течения неопластического процесса остаются разнонаправленными и разрозненными [6, 7].

В последние годы в литературе появились данные, посвященные биологическим свойствам опухоляссоциированного маркера SCCA (squamous cell carcinoma antigen), его использованию в оценке степени распространенности опухоли и эффективности проводимой терапии РШМ [2, 5, 6, 7]. До сих пор неясной остается роль онкомаркера SCCA в иммунопатогенезе РШМ. В настоящее время одни авторы считают, что онкомаркер SCCA является независимым прогностическим фактором течения РШМ, который по предположению ряда других исследователей, имеет взаимосвязь с иммунной реактивностью в мультистадийном процессе канцерогенеза РШМ, что и определило цель нашего исследования [6, 7] — изучение взаимосвязи уровня антигена плоскоклеточной карциномы сыворотки крови и иммунологических показателей цервикальной слизи у пациенток с местнораспространенными формами рака шейки матки (МРШМ).

Материалы и методы

В НИИ иммунологии Челябинской государственной медицинской академии и Челябинском окружном клиническом онкологическом диспансере (ЧОКОД) г. Челябинска за период 2008–2013 гг. проведено комплексное обследование 80 женщин с местнораспространенными формами РШМ — Па, Пб, IIIa, IIIb стадии в возрасте от 18 до 55 лет. Диагноз МРШМ, был выставлен врачами-онкогинекологами ЧОКОД. Контрольную группу составили 20 условно-здоровых женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Для оценки уровня содержания SCCA в сыворотке крови использовали тест-систему CanAg® EIA-Fudjirebio Diagnostics inc., Швеция. Определение порогового значения оптической плотности производили методом ИФА на анализаторе «Adaltis Italia», WBPProc., Personal LAB, Италия (норма SCCA — 0,5–1,5 мкг/л). Оценка местного иммунитета репродуктивного тракта женщин включала определение в цервикальной слизи общего количества лейкоцитов, относительной и абсолютной жизнеспособности, функциональную активность нейтрофилов. Содержание уровня интерферонов (IFN α , IFN γ) определяли методом твердофазного ИФА, тест-система ООО «Цитокин», Санкт-Петербург.

Все вышеперечисленные исследования проводились пациенткам с МРШМ до лечения, через 6 и 12 месяцев после проведенной терапии. Анализ состояния иммунной системы проводился дифференцированно в двух группах больных, ретроспективно в зависимости от ди-

намики течения данного заболевания: группу А составили 40 пациенток с МРШМ и положительной динамикой течения процесса, в которую вошли подгруппа А1 — до лечения, подгруппа А2 — через 6 месяцев после лечения и подгруппа А3 — через 12 месяцев после лечения; группу В — 40 больных с МРШМ, отрицательной динамикой течения опухолевого процесса, которую составили подгруппы — В1, В2 и В3 соответственно.

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия считали значимыми только при $p < 0,05$. Взаимосвязи изучались с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты

При обследовании пациенток было установлено, что исходно повышенный уровень SCCA наблюдался в подгруппах А1 и В1 по сравнению с группой контроля, причем достоверных различий уровнем SCCA между данными подгруппами установлено не было (табл.). Через 6 месяцев после проведенной терапии данный показатель в обеих подгруппах (А2, В2) не изменялся от его исходного уровня до лечения. Достоверное снижение уровней SCCA отмечалось только через 12 месяцев после лечения в подгруппе пациенток с МРШМ, положительной динамикой течения по сравнению с таковым как до лечения, так и с уровнем SCCA в подгруппе пациентов с отрицательной динамикой течения через 6 и 12 месяцев после лечения. У больных МРШМ с отрицательным терапевтическим эффектом через 12 месяцев после лечения уровень SCCA не претерпел существенных изменений и был близок к значению данного показателя до лечения (подгруппа В1).

Анализ иммунологических показателей цервикальной слизи до лечения у пациенток МРШМ с отрицательной динамикой (подгруппа В1) по сравнению с пациентками МРШМ с положительным течением опухолевого процесса (подгруппа А1) показал повышение общего количества лейкоцитов при увеличении абсолютной жизнеспособности нейтрофилов цервикальной слизи, активности спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Одновременно регистрировалось повышение IFN α , IFN γ . Через 6 месяцев после проведенного лечения у пациенток МРШМ с отрицательной динамикой (подгруппа В2) наблюдалось повышение IFN α по сравнению с больными МРШМ с положительным эффектом от лечения (подгруппа А2). Существенно, что уровень IFN γ в подгруппе В2 не претерпевал существенных изменений

ТАБЛИЦА. УРОВЕНЬ ОНКОМАРКЕРА SCCA В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С МРШМ, M±m

Показатели	Пациентки с МРШМ					
	Положительная динамика (группа А)			Отрицательная динамика (группа В)		
	А1 n = 40	А2 n = 40	А3 n = 40	В1 n = 40	В2 n = 40	В3 n = 40
SCCA, мг/л	2,03±0,23	1,99±0,02	0,96±0,02	2,25±0,57	1,99±0,02	2,04±0,01
			pA1-A3 = 0,001			pA3-B3 = 0,001

Примечания. p≤0,05- достоверные различия; pA1-A3 — различия между количественным содержанием онкомаркера SCCA пациенток подгруппы А3 от подгруппы А1; pA3-B3 — различия между количественным содержанием онкомаркера SCCA пациенток подгруппы В3 от подгруппы А3.

по сравнению с подгруппой А2. В показателях функциональной активности нейтрофилов слизи через 6 месяцев в зависимости от динамики течения процесса достоверных различий зарегистрировано не было. Выраженные изменения изучаемых показателей наблюдались у женщин с МРШМ в зависимости от динамики через 12 месяцев после лечения. В подгруппе В3 по сравнению с подгруппой А3 определялось снижение активности индуцированного НСТ-теста, IFN γ на фоне повышения общего количества лейкоцитов слизи при увеличении абсолютной и относительной жизнеспособности нейтрофилов цервикальной слизи, активности спонтанного НСТ-теста, интенсивности спонтанного и индуцированного НСТ-теста, фагоцитоза, IFN α в цервикальной слизи.

С целью изучения взаимосвязей уровня SCCA с иммунологическими показателями цервикальной слизи был проведен непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Установлено, что в группе пациенток МРШМ с положительной динамикой течения опухолевого процесса до лечения (группа А1), отсутствовали корреляционные связи SCCA с показателями цервикальной слизи. Анализируя корреляционные связи в динамике, мы выявили, что через 6 месяцев после проведенного лечения (подгруппа А2) определялась взаимосвязь SCCA с IFN γ слизи ($r = 0,54$), а через 12 месяцев после лечения (подгруппа А3) корреляционных взаимосвязей найдено не было.

Наше исследование установило, что только у пациенток МРШМ с отрицательной динамикой течения опухолевого процесса (группы В), до лечения ($r = 0,50$) и через 12 месяцев после лечения ($r = 0,60$), повышенный уровень SCCA сыворотки крови коррелировал с увеличением абсолютного количества лейкоцитов, абсолютным количеством жизнеспособных нейтрофилов слизи ($r = 0,42$ и $r = 0,50$ соответственно). Производя анализ зарегистрированных и сохраняющихся корреляционных взаимосвязей в подгруппах пациенток МРШМ с отрицательной динамикой, наше исследование выявило, что связь SCCA с IFN α цервикальной слизи на-

блюдалась в подгруппе до лечения (подгруппа В1) ($r = 0,45$) и усиливалась через 6 (подгруппа В2) ($r = 0,80$) и 12 месяцев после лечения (подгруппа В3) ($r = 0,95$).

Обсуждение

Таким образом, у всех пациенток с МРШМ до лечения и через 6 месяцев после проведенной терапии уровень SCCA в сыворотке крови был одинаково повышенным. Это позволило предположить, что диагностическая значимость уровня данного онкомаркера у всех пациенток с МРШМ как на этапе до лечения, так и через 6 месяцев после проведенной терапии мало информативна. Следовательно, для объективной оценки течения опухолевого процесса на этапе до лечения требуется поиск дополнительных маркеров прогноза течения МРШМ, а для мониторинга проведенной терапии данным больным необходимы дополнительные диагностические мероприятия для уточнения распространенности злокачественного процесса и доклинического выявления рецидива. Возможно, это связано с тем, что временной промежуток между повышением уровня SCCA и клиническим проявлением рецидива колеблется, по данным разных авторов, от 3 до 16 месяцев, составляя в среднем 4–8 месяцев [6, 7]. Изучение содержания онкомаркера в сыворотке крови через 12 месяцев после лечения показало, что достоверное повышение уровня SCCA было установлено у больных с отрицательным терапевтическим эффектом по сравнению с аналогичным показателем у женщин МРШМ с положительной динамикой течения заболевания. Повышение уровня SCCA указывает на прогрессирование РШМ и неэффективность применяемых методов лечения. Это предположение поддерживают, также существующие на сегодняшний день литературные данные об эффективности использования SCCA в мониторинге больных МРШМ с целью раннего доклинического выявления возможных рецидивов заболевания [5, 6, 7].

Анализ иммунологических показателей цервикальной слизи до лечения у пациенток МРШМ в зависимости от динамики тече-

ния заболевания показал, что увеличенное количество лейкоцитов цервикальной слизи, активно инфильтрирует и отграничивает очаг поражения, но не выполняют адекватной противоопухолевой функции за счет нарушения их функциональной активности, по-видимому, связанного с влиянием прогрессивно развивающегося неопластического процесса. Известно, что на поздних стадиях канцерогенеза опухоль подчиняет нейтрофильные гранулоциты собственным механизмам ауторегуляции, при которых они выполняют проонкогенную функцию. Таким образом, функционально неполноценные нейтрофилы цервикальной слизи, инфильтрирующие опухоль, по механизму обратной связи, активно привлекают в очаг поражения большее количество нейтрофилов, формируя так называемый порочный круг [3, 4]. Данный факт подтверждает взаимосвязь повышенного уровня SCCA с увеличением абсолютного количества лейкоцитов и абсолютным количеством жизнеспособных нейтрофилов слизи. Одновременно регистрировалось повышение $IFN\alpha$, $IFN\gamma$ цервикальной слизи и взаимосвязь повышенного уровня SCCA сыворотки крови с увеличенным содержанием $IFN\alpha$ слизи у пациенток МРШМ с отрицательной динамикой на всех этапах исследования, причем концентрация $IFN\alpha$ при этом возрастала. Известно, что одними из клеток продуцентов $IFN\gamma$ и $IFN\alpha$ являются эпителиальные клетки слизистой шейки матки. Мы предположили, что при их неопластической трансформации, возможно, с одной стороны, начинают синтезироваться «мутантные формы» $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, а с другой стороны, нарушение рецепторного аппарата трансформированных клеток экспрессирующих рецепторы к данным цитокинам делает их нечувствительными к действию изучаемых лимфокинов и приводит к тому, что по механизму обратной связи

происходит увеличение концентрации $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ в цервикальной слизи. Таким образом, при повышенной концентрации $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ цервикальной слизи, исследуемые цитокины не выполняют своей биологической функции. Установленный факт согласуется с данными мировой литературы о том, что повышенная концентрация интерферонов у пациенток с онкопатологией женской половой сферы является плохим прогностическим фактором, указывающим на прогрессию неопластического процесса [2, 3, 4]. Примечательно, что у пациенток МРШМ с положительной динамикой заболевания регистрировалась только одна корреляционная связь повышенного уровня SCCA с повышением $IFN\gamma$ слизи, которая возникла через 6 и исчезла через 12 месяцев после проведенного лечения. Это, по нашему мнению, указывает на выраженный иммуномодулирующий эффект данного интерферона в местном иммунитете, связанный с положительным терапевтическим эффектом от проведенной специальной терапии. Полученные данные подтверждают, что эффективность проводимой противоопухолевой терапии можно оценить уже через 6 месяцев после окончания специального лечения.

Учитывая вышеизложенное, мы установили, что SCCA является иммунологически зависимым маркером, так как при иммунологическом исследовании пациенток с МРШМ, была установлена его связь с иммунологической реактивностью при прогрессировании РШМ. Исследование показало, что определение уровня онкомаркера SCCA должно проводиться в совокупности с иммунологическими показателями цервикальной слизи, что имеет значение не только для диагностики МРШМ, но и мониторинга проведенной противоопухолевой терапии с целью установления прогноза течения данного заболевания и доклинического выявления рецидивов МРШМ.

Список литературы

1. Дубовецкая О.Б. Диагностический алгоритм использования серологического опухолевого маркера SCC у больных раком шейки матки: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 123 с.
2. Евстигнеева Л.А., Бахидзе Е.В., Семиглазов В.В. Иммунологический статус у больных карциномой *in situ* и инвазивным раком шейки матки // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ (Ташкент, 14–16 мая 2008 г.). — Ташкент, 2008. — С. 93.
3. Мальцева В.Н. Респираторный взрыв и особенности его регуляции в периферических нейтрофилах при росте опухоли *in vivo*: дис. ... канд. биол. наук. — Пушкино, 2007. — 138 с.
4. Русскова А.Н. Новые сведения об иммуносупрессии // Междунар. журн. эксперим. образования. — 2010. — № 8. — С. 47–49.

Ссылки 5–7 см. в References (с. 147). See References for numbers 5–7 at p. 147.

COMPARE THE LEVEL OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA ANTIGEN IN SERUM AND LOCAL IMMUNITY OF THE REPRODUCTIVE TRACT IN WOMEN WITH INVASIVE FORM OF CERVICAL CANCER

Baturina I.L., Orner I.U., Zotova M.A., Abramovskih O.S., Nikushkina K.V., Telesheva L.F.

State Educational Institution of Higher Professional Education «South Ural Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Cervical cancer continues to take a leading position in the structure of cancer pathology in women. This situation calls for the search for new diagnostic criteria for prognosis of the disease. The study found that tumor marker SCCA is immunologically dependent and its detection should be carried out in conjunction with immunological parameters of cervical mucus. This is important not only for diagnosis but also for monitoring of anticancer therapy conducted to determine prognosis of the disease and preclinical detection recurrence of cervical cancer.

Key words: cervical cancer, tumor markers, SCCA, interferons, local immunity, cervical mucus.

Authors:

Baturina I.L. ✉, Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation. 454000, Russian Federation, Chelyabinsk, Salavat Yulaev str., 26-168; Phone: +7 904 977-36-01 (mobile). E-mail: irisha_baturina@mail.ru

Orner I.U., Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Zotova M.A., Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Abramovskih O.S., Professor, Department of Microbiology, Immunology, Virology and Clinical Laboratory Diagnostics;

Nikushkina K.V., Leading Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Telesheva L.F., Professor, Department of Microbiology, Immunology, Virology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vice-Rector for Research, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

References

1. Dubovetskaia O.B. Diagnosticheskiy algoritm ispol'zovaniia serologicheskogo opukholevogo markera SCC u bol'nykh rakom sheiki matki: dis. kand. med. nauk [Diagnostic algorithm of using serologic tumor marker SCC in patients with cervical cancer: cand. med. sci. diss.]. *Moscow, 2005, 123 p.*
2. Evstigneeva L.A., Bakhidze E.V., Semiglazov V.V. Immunologicheskii status u bol'nykh kartsinomoi in situ i invazivnym rakom sheiki matki [Immunological status of patients with carcinoma in situ and invasive cervical cancer]. *Materialy V s'ezda onkologov i radiologov SNG (Tashkent, 14–16 maia 2008 goda) [Materials of the V Congress of oncologists and radiologists CIS (Tashkent, 14–16 May 2008)]. Tashkent, 2008, p. 93.*
3. Mal'tseva V.N. Respiratornyi vzryv i osobennosti ego reguliatsii v perifericheskikh neutrofilakh pri roste opukholi in vivo: dis. kand. biol. nauk [Respiratory burst and particularly its regulation in peripheral neutrophils in tumor growth in vivo: cand. biol. sci. diss.]. *Pushchino, 2007, 138 p.*
4. Russkova A.N. Novye svedeniia ob immunosupressii [New information about immunosuppression]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniia — International Journal of Experimental Education, 2010, no. 8, pp. 47–49.*
5. Borrás G., Molina R., Xercavins J., Ballesta A., Iglesias X. Squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer. *Eur. Gynaecol. Oncol., 1999, vol. 13, no. 5, pp. 414–418.*
6. Davelaar E.M., van de Lande J., von Mensdorff-Pouilly S., Blankenstein M.A., Verheijen R.H., Kenemans P. A combination of serum tumor markers identifies high risk patients with early-stage squamous cervical cancer. *Tumour Biol., 2008, vol. 29, no. 1, pp. 9–17.*
7. Ogino I., Nakayama H., Okamoto N., Kitamura T., Inoue T. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 1094–1100.*

Received 30.04.2014

Revision received 30.04.2014

Accepted 06.05.2014