

УДК 618.14-006.36:615.37

СОЧЕТАННАЯ ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ МИОМЫ МАТКИ

С.А. Мукашева, З.А. Манамбаева, Д.К. Кенбаева

Рассматривается применение таргетной терапии при миоме матки как альтернатива хирургическому вмешательству.

Ключевые слова: миома матки; эпигаллат; индинол; ронколейкин; иммунотерапия; цитокины; таргетная терапия.

Миома матки – одно из заболеваний, характеризующихся комплексным генезом [1; 2, с. 7–18], однако до настоящего времени его лечение чаще всего ограничивается хирургическим удалением опухоли или подавлением её роста путем применения гормональных препаратов [3]. Оба этих подхода не вполне безопасны и требуют высокой осторожности в ходе применения, приводят к снижению качества жизни за счет проведения хирургического вмешательства либо изменения гормонального статуса больной [4, с. 259–274].

Альтернативой вышеуказанным подходам или средствам, дополняющим их действие, может быть применение так называемой таргетной терапии, основанной на возможности подавления роста гормонозависимой доброкачественной опухоли без гормонального влияния [5, с. 157–161].

Наличие иммунной дисфункции у больных миомой матки, особенно при пролиферирующей форме и быстром прогрессировании процесса [6, с. 614–618], определяет возможность применения иммунотерапии с целью попытки улучшения результатов комплексного консервативного лечения миомы.

Цель исследования – определение взаимосвязей показателей цитокиновой регуляции и течения заболевания при комбинированном консервативном лечении больных миомой матки.

Материалы и методы исследования. В исследование включено в общей сложности 114 больных с миомой матки, обследованных и пролеченных в клинических условиях в г. Павлодар и г. Астана (Республика Казахстан). Включение пациенток в исследование осуществлялось на основании информированного согласия с указанием на прогнозируемые позитивные и возможные побочные эффекты проводимой терапии.

При первичном обследовании отношение больной к той или иной группе лечения осуществ-

лялось случайным образом. Проведенный анализ показал отсутствие существенных различий по возрасту, форме миомы матки, клиническому течению, исходным размерам новообразования, сопутствующей патологии.

Обследовано 57 больных с простой формой миомы матки (в том числе 27 (47,4 %) – в группе сравнения, 30 (52,6 %) – в основной группе). Также 57 больных миомой матки имели пролиферирующую форму и были пролечены только с использованием консервативных способов.

В исследовании использованы ультразвукографические, рентгенологические, морфологические, иммунологические, а также статистические методы.

Методом иммунофлюоресценции определялись следующие кластеры лимфоцитов с использованием диагностикумов:

CD3+ – зрелые Т-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07746);

CD3+CD4+ – Т-хелперы (Beckman Coulter, № A07750);

CD3+CD8+ – Т-супрессоры и киллеры (Beckman Coulter, № A07757);

CD3-CD56+CD16+ – натуральные киллеры (Beckman Coulter, № A07735);

CD3+CD56+CD16+ – NKT-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07415);

CD19+ – В-лимфоциты (Beckman Coulter, № 6603859).

Определялось содержание следующих цитокинов: IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, ФНО- α . Результаты исследования выражались в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

В основной группе эпигаллат применялся в сочетании с индинолом по 2 капсулы эпигаллата и 2 капсулы индинола 2 раза в день в течение 6 месяцев. Одновременно для коррекции нарушений показателей иммунной системы назначали

Таблица 1 – Сравнительная характеристика показателей иммунной системы у больных с миомой матки в результате поведенного лечения (простая форма)

Показатель	Контроль, n=35	Больные с миомой матки (простая форма), n=57		
		исход	трад. терапия, n=27	разработ. терапия, n=30
Лимфоциты общ., 10 ⁹ /л	2,12±0,17	2,33±0,20	2,41±0,21	2,29±0,21
CD3+, 10 ⁹ /л	1,45±0,11	1,62±0,13	1,70±0,14	1,65±0,14
CD3+, %	68,4±3,2	69,5±3,4	70,5±3,6	72,1±3,9
CD4+, 10 ⁹ /л	0,93±0,05	0,98±0,06	1,00±0,06	0,96±0,06
CD4+, %	43,9±2,8	42,1±2,8	41,5±2,9	41,9±3,1
CD8+, 10 ⁹ /л	0,35±0,02	0,33±0,02	0,35±0,02	0,40±0,03 [@]
CD8+, %	16,5±1,2	14,2±1,1	14,5±1,2	17,5±1,5
CD19+, 10 ⁹ /л	0,29±0,02	0,33±0,02	0,35±0,03	0,31±0,02
CD19+, %	13,7±0,9	14,2±1,0	14,5±1,1	13,5±1,0
CD4+/CD8+	2,66±0,16	2,97±0,19	2,86±0,19	2,40±0,17 [@]
CD3-CD56+CD16+, 10 ⁹ /л	0,18±0,02	0,15±0,02	0,15±0,02	0,19±0,02
CD3-CD56+CD16+, %	8,5±0,5	6,4±0,4*	6,2±0,4*	8,3±0,6 ^{@°}
CD3+CD56+CD16+, 10 ⁹ /л	0,15±0,01	0,11±0,01*	0,12±0,01*	0,15±0,01 ^{@°}
CD3+CD56+CD16+, %	7,1±0,3	4,7±0,2**	5,0±0,2**	6,6±0,3 ^{@°}
IL-2, пг/мл	17,5±1,4	37,2±3,1*	33,8±3,0*	25,7±2,4 ^{@°}
IL-6, пг/мл	11,4±0,9	18,9±1,6*	26,5±2,3 ^{**@}	21,2±1,9*
IL-8, пг/мл	63,5±4,2	43,6±3,0*	51,9±3,8*	67,9±5,2 ^{@°}
IL-10, пг/мл	8,6±0,6	4,4±0,3**	5,1±0,4*	7,2±0,6 ^{@°}
ФНО-α, пг/мл	26,9±1,9	33,5±2,5*	36,2±2,8*	42,5±3,5 ^{**@}

Примечания: * – различия с показателем контроля статистически значимы, $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$;

[@] – различия с исходом статистически значимы, $P < 0,05$; [°] – различия между группами традиционной и разработанной терапии статистически значимы, $P < 0,05$.

препарат интерлейкина-2 (ронколейкин) в дозе 100000–125000 МЕ/кг в течение 4 недель через 2 суток подкожно в 2 мл физиологического раствора.

Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям. При анализе полученных данных использованы параметрические и непараметрические методы. Сравнение количественных признаков параметрическим методом проводилось с помощью критерия Стьюдента. Определение применимости параметрического метода включало анализ распределения по критерию Колмогорова – Смирнова, а также критерий равенства дисперсий по Пирсону. При несоблюдении граничных критериев применимости использован анализ по критерию Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение.

В таблице 1 показаны данные, характеризующие исходное состояние и динамику в ходе лечения исследованных показателей иммунитета у больных простой формой миомы матки.

В исходе лечения у больных с простой формой миомы матки было зарегистрировано лишь небольшое количество параметров клеточного иммунитета, по которым имелись достоверные различия с контрольной группой. Так, отмечалось снижение относительно числа натуральных киллеров, абсолютного и относительного – НКТ-клеток. В последнем случае различия с контролем достигали 26,7 % ($P < 0,01$).

Использование традиционного лечения не оказывало существенного влияния на исследованные иммунологические показатели. Сохранялся явный дефицит противоопухолевых клеточных компонентов.

Использование разработанного способа терапии обеспечивало повышение ряда исследованных показателей, в том числе таких, достоверные различия с контролем по которым отсутствовали и в исходе.

Так, достоверно увеличилось абсолютное содержание CD8+ клеток (на 21,2 % по отношению к исходному, $P < 0,05$). Соответственно, достоверно снизилось относительно исходного соотноше-

ние CD4+/CD8+ (на 19,2 %, $P < 0,05$). Отмечался достоверный рост концентрации в крови CD3-CD56+CD16+ клеток (натуральных киллеров). Относительное значение данного показателя возросло на 28,9 % ($P < 0,05$) и на 33,3 % превысило уровень группы традиционной терапии ($P < 0,05$). Достоверный рост числа Т-киллеров был зарегистрирован как по абсолютному, так и по относительному показателям. В первом случае наблюдалась полная нормализация. Превышение над исходным уровнем составило 36,4 % ($P < 0,05$), над показателем группы традиционной терапии – 25,0 % ($P < 0,05$). Соответствующие различия по средней величине относительного содержания НКТ-клеток достигли 38,7 и 31,6 % ($P < 0,05$ в обоих случаях).

При применении разработанной терапии достоверные различия с контрольной группой были нивелированы по уровню IL-8 и IL-10 за счет увеличения последних на 55,7 и 63,5 % соответственно ($P < 0,05$ в обоих случаях). Достоверная динамика к нормализации была определена также по уровню IL-2 (на 30,9 %, $P < 0,05$), ФНО- α – на 26,9 % ($P < 0,05$). С традиционной терапией достоверные различия определялись по уровню IL-2, IL-8 и IL-10 ($P < 0,05$ во всех случаях).

В таблице 2 показаны результаты иммунологического исследования в динамике у больных с пролиферирующей формой миомы матки.

Более значительные нарушения исходного уровня показателей клеточного звена системы иммунитета были выявлены при пролиферирующей форме миомы матки. Отмечалось достоверное снижение абсолютного содержания CD3+ клеток, CD4+, превышение относительного числа CD8+ лимфоцитов, уменьшение CD19+ и выраженное снижение абсолютных и относительных показателей клеток-киллеров. Кроме того, было зарегистрировано достоверное увеличение ИТМЛ.

При традиционной терапии не было определено существенного улучшения исследованных параметров. Различия с контрольной группой здоровых женщин по содержанию CD3+ клеток достигали 22,1 %, CD4+ – 21,7 %. Превышение относительного числа CD8+ клеток, хотя и не являлось достоверным, составляло 23,8 %. В динамике относительно исхода отмечалась тенденция к снижению содержания CD8+ клеток, причем по относительному показателю – достоверное в сравнении с исходом (на 18,2 %, $P < 0,05$). Дальнейшую динамику к снижению имело соотношение CD4+/CD8+ клеток.

Абсолютное и относительное число натуральных киллеров имело тенденцию к росту, тогда как содержание Т-киллеров оставалось достоверно

сниженным (на 26,7 и 14,1 % соответственно, $P < 0,05$ в обоих случаях). Также отмечалось достоверное превышение ИТМЛ, составляющее 32,2 % ($P < 0,05$).

При проведении разработанной терапии достоверные различия с контролем сохранялись только по относительному содержанию CD3+CD56+CD16+ клеток. Достоверное превышение над исходным уровнем было выявлено по числу CD3+ клеток (на 26,1 %, $P < 0,05$). В отношении CD4+ лимфоцитов различия были достоверны между группами традиционной и разработанной терапии ($P < 0,05$). Весьма значительно (на 27,5 %) увеличилось в сравнении с исходным содержание CD19+ клеток. Отмечалась также практическая нормализация их числа в сравнении с контрольной группой.

Не было достоверных различий по абсолютному содержанию Т-киллеров и натуральных киллеров. Практически до уровня контроля снизилась средняя величина ИТМЛ (на 17,6 % от исходной, $P < 0,05$).

Выраженные различия по содержанию иммунорегуляторных цитокинов были отмечены при пролиферирующей форме миомы матки. В исходе отмечалось почти трехкратное превышение содержания IL-2, двукратное – IL-6, снижение IL-8 на 47,8 %, а IL-10 – на 54,7 %, а также повышение концентрации ФНО- α на 79,2 % ($P < 0,01$ во всех случаях).

При проведении традиционной терапии практически не отмечалось динамики к нормализации исследованных показателей, более того, в ряде случаев различия с контрольной группой даже увеличились.

Иная ситуация имела место у больных, получавших разработанное лечение. В этой группе было полностью нормализовано содержание IL-10 (за счет повышения на 94,9 %, $P < 0,01$). Снизился уровень различий с контролем по содержанию IL-2 (до 55,3 %, $P < 0,01$) за счет уменьшения среднего значения показателя на 22,7 % ($P < 0,05$). Также достоверно уменьшилась средняя величина содержания IL-6 ($P < 0,05$), увеличилась – IL-8 ($P < 0,05$). Не было выявлено достоверной динамики ФНО в сравнении с исходом, однако значение данного показателя было на 19,6 % ($P < 0,05$) ниже, чем в соответствующий срок больных, получавших традиционную терапию.

Таким образом, использование разработанного способа лечения позволило добиться значительной коррекции исследованных параметров, характеризующих как клеточное звено иммунитета, так и показатели цитокинового баланса.

Таргетная терапия в виде применения индинола и эпигаллата давно зарекомендовала себя в качестве одного из наиболее адекватных и безопасных подходов к лечению миомы матки [4, 7]. Однако даже использование этих подходов не гарантирует достижения высокой клинической эффективности.

Как мы полагаем, одним из способов совершенствования лечения больных с данной патологией может быть дополнительное применение средств иммунокоррекции. В нашей работе мы применили сочетание средств негормональной коррекции индинола и эпигаллата с иммуностропным препаратом для получения наилучшего результата лечения.

Полученные результаты можно считать обнадеживающими не только в иммунологическом плане, но и в отношении улучшения клинического течения пролиферирующей формы миомы матки. По сравнению с традиционной терапией объем новообразования после применения комбинированного лечения относительно уменьшился в 3,4 раза. Следует также отметить снижение частоты рецидивов миомы при проспективном наблюдении в течение двух лет от момента лечения.

Литература

1. *Сидорова И.С.* Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / И.С. Сидорова. М., 2003.
2. *Стрижаков А.Н.* Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. № 7.
3. *Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. М.: MPLA, 2006. 784 с.
4. *Tropeano G., Amoroso S., Scambia G.* Non-surgical management of uterine fibroids // Hum Reprod Update. 2008. Vol. 14 (3).
5. *Сидорова И.С.* Возможности негормональной патогенетически обоснованной терапии миомы матки и аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган и др. // Клиническая гинекология: избр. лекции. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. *Altgassen C., Kuss S., Berger U.* Immunological aspects of myoma // Surg Endosc. 2006. Vol. 20 (4).
7. *Тихомиров А.Д.* Миома матки / А.Д. Тихомиров, Д.М. Лубнин. М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2006.