

УДК 618.19-006.6:615.37:612.017]-071-085(045)

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ УЗЛОВОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ НЕОПЛАЗИИ

Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов

Комплексное клинично-лабораторное обследование больных узловой формой рака молочной железы (стадии I-IIA, T1-2N0M0) позволило обнаружить развитие иммунодефицитного состояния по T- и B-системам лимфоцитов в момент поступления в стационар до проведения лечебных мероприятий. На 21 сутки после оперативного вмешательства и традиционного комплексного лечения, включающего антибактериальную и симптоматическую терапию, отмечена нормализация клеточного звена иммунитета на фоне сохранения дефицита IgM и IgA в крови. Использование полиоксидония в комплексной терапии заболевания обеспечивало более выраженный положительный эффект на иммунный статус в те же сроки наблюдения, на что указывала нормализация показателей содержания в крови CD3-T-лимфоцитов, CD4-T-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, а также уровня IgA и IgM.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиоксидоний, паранеопластические расстройства

POLYOXIDONIUM EFFECT ON INDICES OF CELLULAR AND HUMORAL COMPONENTS OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH NODE-POSITIVE BREAST CANCER AT THE INITIAL STAGE OF NEOPLASIA

Chesnokova N.P., Barsukov V.Y., Zlobnova O.A., Bizenkova M.N.

State Government-Financed Educational Institution of Higher Professional Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare and Social Development, Saratov

The authors performed hospital and laboratory examination of patients with node-positive breast cancer (I-IIA, T1-2N0M0 stages), this research discovering T- and B-lymphocyte immunodeficiency progress in patients at the time of admission to hospital, prior to treatment. On the 21st day after surgery and the course of conventional combination treatment including antimicrobial and symptomatic therapy, cellular component of immune system came to normal against the background of IgM and IgA deficiency. The use of polyoxidonium in the course of combination treatment of the disease ensured more evident positive influence on the immune status with the observation period being the same, this fact being proved by the normal indices of CD3-T lymphocytes, CD4-T lymphocytes, CD16 lymphocytes and IgA and IgM levels.

Keywords: breast cancer, polyoxidonium, paraneoplastic disorders

Данные статистики последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте показателей заболеваемости и смертности в России от рака молочной железы (РМЖ), являющегося самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин [1].

Этот факт не является случайным. В связи с нарушением экологии постоянно усиливается прессинг различных канцерогенных факторов химической, физической, биологической природы на иммунную и гормональную системы человека, соматические клетки различной морфофункциональной организации с последующей возможной их малигнизацией [2, 3].

Однако, как известно, развитие онкогенной трансформации клетки еще не означает формирования опухолевого процесса [5]. Организм человека обладает не только мощной системой антимуtagenной и антионкогенной защиты клеток, но и антицеллюлярной защиты организма от клеток, подвергшихся онкогенной трансформации [2, 4]. Система клеточного и гуморального зве-

ньев иммунитета обеспечивает важнейшие механизмы надзора за онкогенно-опасной ситуацией внутренней среды человека.

Согласно распространенной точке зрения одним из ведущих механизмов развития стадий промоции и опухолевой прогрессии при неоплазиях различной локализации является формирование иммунодефицитных состояний различного генеза, характеризующихся нарушением элиминации опухолевых клеток [6, 7].

Анализ состояния специфических иммунологических механизмов защиты при РМЖ проведен в ряде работ Барсукова В.Ю., Чесноковой Н.П., где установлена патогенетическая взаимосвязь между развитием иммунодефицитного состояния, активацией процессов липопероксидации, недостаточностью антирадикальной защиты клеток различной морфофункциональной организации [2].

В связи с этим очевидна целесообразность дальнейшего патогенетического обоснования использования в комплексной терапии РМЖ фармакологических препара-

тов, обладающих одновременно свойствами иммуномодулятора, антиоксиданта, детоксиканта. Согласно данным литературы к числу таких препаратов относят полиоксидоний [5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных РМЖ на начальных стадиях развития опухолевого процесса при традиционном лечении без использования полиоксидония и при включении в схему лечения указанного препарата.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе цели и задач проведено комплексное обследование пациенток, находившиеся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ» им. В.И. Разумовского Росздрава (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2009 по 2011 г. Всего обследованы 96 пациентки с узловой формой РМЖ на начальных стадиях опухолевого процесса стадии T1-2N0M0 (рандомизация произведена в соответствии с Международной классификацией рака по системе TNM).

В группе наблюдения выявлялась следующая клиническая картина: при пальпации узел в молочной железе имел характер безболезненного образования, без четких контуров, плотной консистенции, ограниченно-подвижный.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, у большинства пациенток с I и II стадиями распространения неоплазии выявлялось объемное образование – гипэхогенное, неоднородное, неправильной формы, с нечетким неровным контуром, с вертикальной ориентацией очага. Использование рентгенологического обследования позволило обнаружить характерные опухолевые тени – неправильную амбовидную тень с радиарной тяжистостью, с неровными, нечеткими контурами. Опухолевый узел у ряда пациенток сопровождался «дорожкой» к соску, его втяжением, утолщением кожи.

При морфологическом исследовании удаленных опухолей молочной железы у обследуемого контингента больных диагностировалась инфильтрирующая протоковая форма РМЖ.

Все пациентки были распределены нами на две группы.

Первую группу наблюдения составили пациентки, получавшие традиционное, адекватное стадии распространения заболевания лечение. Последнее включало оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции, а также антибактериальную терапию. Согласно стандартам лечение РМЖ в условиях выполнения операционного лечения в объеме радикальной резекции терапия дополнялась проведением послеоперационной дистанционной лучевой терапией общепринятыми дозами.

Во вторую группу были включены пациентки с аналогичными стадиями распространения опухолевого процесса, которые помимо традиционного комплексного лечения в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции, антибактериальной терапии, получали курсовое лечение полиоксидонием. Базовая схема состояла из 10 внутримышечных инъекций полиоксидония по 6 мг в течение 21 дня.

Оценка состояния иммунного статуса проводилась в обеих группах наблюдения дважды: в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий и на 21-е сутки после проведения оперативного вмешательства (до проведения лучевой терапии у пациенток, перенесших органосохранную операцию).

Показателями иммунного статуса больных РМЖ явились субпопуляционный состав лимфоцитов крови (CD3-, CD4-, CD8-T-лимфоцитов, CD19-B-лимфоцитов, CD16-клеток). Последний определяли с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). Активность антителопродуцирующей функции В-системы лимфоцитов оценивали по уровню иммуноглобулинов G, A, M в крови, определяемых методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить общие закономерности и определенные особенности сдвигов иммунного статуса в различных группах наблюдения.

Так, при узловой форме РМЖ на начальных стадиях развития болезни (стадии I-IIA, T1-2N0M0) у пациенток в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий имела место недостаточность клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовало снижение содержания в крови субпопуляций CD3-T-лимфоцитов и CD4-T-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов (табл. 1). Обращает на себя внимание факт отсутствия изменений субпопуляционного представительства в периферической крови больных РМЖ CD19-B-лимфоцитов.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что стадии активации и промоции опухолевого процесса при РМЖ возникают в условиях дефицита CD4-T-лимфоцитов и соответственно недостаточности их хелперной функции, а также нарушения вовлечения в иммунный процесс В-системы лимфоцитов и цитотоксических T-лимфоцитов. В то же время очевидна недостаточность функции CD16-лимфоцитов на начальных стадиях развития неоплазии, обеспечивающих антителозависимую цитотоксичность в отношении малигнизированных клеток на первых этапах их элиминации из организма.

Заключение о недостаточности хелперной функции CD4-T-лимфоцитов нашло убедительное подтверждение в последующих исследованиях состояния гуморального звена иммунитета. Как оказалось, в указанной группе наблюдения (стадии I-IIA, T1-2N0M0) имело место снижение содержания в крови иммуноглобулинов класса IgA, IgM (табл. 2).

Таблица 1

Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при узловой форме рака молочной железы (I-IIA стадии, T1-2N0M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			Группа пациентов с I-IIA стадиями заболевания (T1-2N0M0 стадии) до лечения			Группа пациентов, получающих традиционное лечение без полиоксидония (21 сутки после операции)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (21 сутки после операции)		
	n	M ± m	n	M ± m	P	N	M ± m	P	N	M ± m	P
CD3 (%)	32	68,64 ± 2,26	32	56,78 ± 2,21	P < 0,001	32	65,47 ± 2,25	P > 0,1 P1 < 0,05	32	67,56 ± 2,31	P > 0,5 P1 < 0,05 P2 > 0,5
CD4 (%)	32	41,23 ± 2,23	32	29,13 ± 2,11	P < 0,001	32	36,23 ± 2,13	P > 0,1 P1 > 0,1	32	39,87 ± 2,19	P > 0,5 P1 < 0,001 P2 > 0,1
CD8 (%)	32	23,24 ± 1,87	32	26,56 ± 1,53	P > 0,1	32	27,32 ± 1,84	P > 0,1 P1 > 0,5	32	24,14 ± 1,34	P > 0,1 P1 > 0,1 P2 > 0,1
CD16 (%)	32	18,25 ± 0,65	32	15,76 ± 0,53	P < 0,01	32	17,94 ± 0,62	P > 0,5 P1 < 0,01	32	18,01 ± 0,54	P > 0,5 P1 < 0,01 P2 > 0,5
CD19 (%)	32	20,12 ± 1,056	32	18,17 ± 1,032	P > 0,05	32	18,42 ± 1,034	P > 0,05 P1 > 0,05	32	21,01 ± 1,035	P > 0,5 P1 > 0,05 P2 > 0,05

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям данной группы больных до лечения (на момент поступления в стационар);

P2 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы больных, получающих традиционную терапию.

Таблица 2

Показатели состояния гуморального звена иммунитета при узловой форме рака молочной железы (I-IIA стадии, T1-2N0M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			Группа пациентов с I-IIA стадиями заболевания (T1-2N0M0 стадии) до лечения			Группа пациентов, получающих традиционное лечение без полиоксидония (21 сутки после операции)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (21 сутки после операции)		
	n	M ± m	n	M ± m	P	N	M ± m	P	N	M ± m	P
IgG (г/л)	32	15,98 ± 1,24	32	14,67 ± 1,11	P < 0,5	32	14,56 ± 1,21	P < 0,5 P1 > 0,5	32	15,73 ± 1,14	P > 0,5 P1 > 0,5 P2 > 0,5
IgA (г/л)	32	3,31 ± 0,12	32	2,93 ± 0,13	P < 0,001	32	2,94 ± 0,14	P < 0,001 P1 < 0,05	32	3,25 ± 0,13	P > 0,01 P1 < 0,001 P2 < 0,001
IgM (г/л)	32	1,73 ± 0,17	32	1,53 ± 0,21	P < 0,001	32	1,54 ± 0,22	P < 0,001 P1 > 0,05	32	1,71 ± 0,18	P > 0,5 P1 < 0,001 P2 < 0,001

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям данной группы больных до лечения (на момент поступления в стационар);

P2 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы больных, получающих традиционную терапию.

Касаясь значимости обнаруженного нами иммунодефицитного состояния у больных РМЖ, необходимо отметить следующее, как известно, IgM включают антитела с высокой авидностью и низким аффинитетом, обеспечивая, наряду с макрофагами и NK-лимфоцитами, первую линию защиты против различных клеток, несущих генетически-чужеродную информацию, в частности, малигнизированных клеток.

В то же время IgA, включающие сывороточные и секреторные антитела, участвуют в противобактериальной, противовирусной защите преимущественно слизистых оболочек различных органов и систем. Полученные данные относительно дефицита иммуноглобулинов классов M и A объясняют достаточно частое развитие осложнений инфекционно-аллергической природы у онкологических больных, а также молекуляр-

но-клеточные механизмы нарушения элиминации опухолевых клеток.

Дальнейшее исследование иммунного статуса проводилось на 21-е сутки после оперативного вмешательства и симптоматического лечения. Как оказалось, в первой группе наблюдения, не получавшей полиоксидоний в комплексной терапии, отмечена нормализация показателей состояния клеточного звена иммунитета, в частности, уровня CD3-Т-лимфоцитов и CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов (см. табл. 1). Однако в этой же группе пациентов в указанный период наблюдения сохранялась недостаточность гуморального звена иммунитета, проявляющаяся в снижении содержания IgA, IgM относительно таковых показателей группы контроля и группы пациентов до проведения лечебных мероприятий (см. табл. 2).

Таким образом, на фоне традиционной терапии узловой формы РМЖ (стадии I-IIA, T1-2N0M0) на 21 сутки после оперативного вмешательства сохраняется недостаточность гуморального звена иммунитета, в то время как указывалось выше, исследуемые показатели клеточного иммунитета нормализовались.

Сравнительная оценка состояния иммунологических механизмов защиты на 21 сутки после проведения оперативного вмешательства больных РМЖ, получавших в комплексной терапии полиоксидоний, позволила обнаружить нормализацию ряда показателей клеточного звена иммунитета, в частности, содержания в крови CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, как и в группе пациентов, не получавших полиоксидоний (таб.1). В то же время имело место эффективное воздействие полиоксидония на состояние гуморального звена иммунитета, по сравнению с группой больных, не получавших полиоксидоний. Об этом свидетельствовала нормализация уровня IgA, IgM в крови (см. табл. 2).

Выводы

1. Начальные стадии развития узловой формы РМЖ формируются на фоне недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, о чем свидетельствует снижение содержания в крови субпопуляций CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, а также уровня IgA и IgM.

2. Анализ показателей иммунной системы больных узловой формой РМЖ (I-IIA стадии) на фоне традиционной терапии без использования полиоксидония, спустя 21 сутки после проведения оперативного лечения, позволил обнаружить, с одной стороны, положительную динамику показателей клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствует нормализация в крови уровня изучаемых показателей, а с другой – отсутствие эффективного воздействия тра-

диционного комплексного лечения на активность гуморального звена иммунитета, в частности, содержания в крови IgA и IgM.

3. Сравнительная оценка эффективности использования полиоксидония в традиционной комплексной терапии РМЖ на начальных стадиях развития заболевания свидетельствовала о более выраженной положительной динамике иммунного статуса, проявляющейся нормализацией изучаемых показателей не только клеточного, но и гуморального звеньев иммунитета спустя 21 сутки после проведения оперативного лечения.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель, Е.М. // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2010. – №2(Прил.1). – С. 55–56.
2. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.
3. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста // X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М., 2006. – С. 99–102
4. Berns, E.M.J.J. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment / E.M.J.J. Berns, J.A. Foekens, I.L. Van Staveren // Gene. – 1995. – Vol.159. – P. 11–18.
5. Carey L., Winer E., Vialt G., Cameron D., Gianni L. Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication. – 28 September 2010.
6. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20(5). – P. 862–867.
7. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study // Europ. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35(10). – P. 1048–1054.

References

1. Davydov M.I., Axel, E. // Acta ipsium Instituti., Blokhin RAMN. MMX. no. II (Pril.1), pp. 55–56.
2. Carcinogenesis: pathophysiological et Volume aspectus / Sub generali editorship. VM Popkov, N.P. Chesnokovoy, V.Yu. Barsukova. – Saratov: Izd: SSMU, MMXI, 600 p.
3. Koptin, BP Moderni conceptus machinationes malignorum augmentum // X Russian Cancr Congressus: Edita Congressus. SI, 2006. pp.99–102.
4. Berns, E.M.J.J. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment / E.M.J.J. Berns, J.A. Foekens, I.L. Van Staveren // Gene. 1995. Vol.159. pp. 11–18.
5. Carey L., Winer E., Vialt G., Cameron D., Gianni L. Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication. 28 September 2010.
6. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20(5). pp. 862–867.
7. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study // Europ. J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 35(10). pp. 1048–1054.

Рецензенты:

Афанасьева Г.А., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов;

Конопацкова О.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов.

Работа получена редакцией 25.06.2012.