

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИНАМИКЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕОПЛАЗИИ

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

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России», olga.zlobnova@yandex.ru

В группе больных узловой формой рака молочной железы отмечено развитие синдромов цитолиза и аутоинтоксикации на начальных стадиях развития опухолевого процесса (стадии I-IIA, T1-2N0M0), прогрессирующих по мере распространения неоплазии (стадии IIB-IIIA, T1-3N1-2M0). Проведение неoadъювантной полихимиотерапии усугубляло дестабилизацию биологических мембран клеток и аутоинтоксикацию, о чем свидетельствовало резкое увеличение активности сывороточных трансаминаз АСТ, АЛТ и уровня молекул средних масс. Применение полиоксидония – мембранопротектора, детоксиканта, иммуномодулятора в комплексной терапии больных раком молочной железы в период проведения неoadъювантной полихимиотерапии обеспечивало выраженный мембраностабилизирующий и детоксицирующий эффекты.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиоксидоний, синдромы цитолиза и аутоинтоксикации.

MEMBRANE STABILIZING EFFECT OF POLYOXIDONIUM USE IN COMBINATION TREATMENT OF BREAST CANCER IN THE COURSE OF NEOPLASIA SPREAD

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

The authors examined the group of patients with node-positive breast cancer and noted development of cytolysis symptoms and autointoxication at the initial stages of tumor growth (I-IIA, T1-2N0M0 stages), such symptoms and autointoxication increasing with neoplasia spreading (IIB-IIIA, T1-3N1-2M0 stages). Neoadjuvant polychemotherapy aggravated cell membranes destabilization and autointoxication, this fact being proved by drastic increase in serum transaminases (AST, ALT) and average weight molecules level. The use of polyoxidonium as a membrane protector, detoxifier and immunomodulator in the course of combination treatment of patients with breast cancer during neoadjuvant polychemotherapy ensured evident membrane stabilizing and detoxifying effects.

Key words: breast cancer, polyoxidonium, cytolysis symptoms and autointoxication.

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость РМЖ в России, как и в большинстве развитых стран мира, имеет тенденцию к неуклонному росту, занимая с 1985 г. первое место среди злокачественных новообразований у женщин [1].

До настоящего момента остаются в значительной мере не изученными системные паранеопластические расстройства, формирующиеся в динамике распространения опухолевого процесса при РМЖ и в значительной мере определяющие тяжесть клинических проявлений патологии, эффективность терапии и прогноз заболевания.

Установлено, что эфферентным звеном развития типовых патологических процессов и заболеваний различного генеза, в том числе онкологического характера, является свободнорадикальная дестабилизация биомембран клеток за счет активации процессов

липопероксидации, формирующейся в условиях гипоксии различного генеза, стрессовых ситуаций, нарушений гормонального баланса, цитокинового статуса [2; 3].

Как известно, характерной особенностью свободных радикалов является наличие на высшей энергетической орбитали неспаренного электрона, что придает им высокую реакционную способность к участию во многих биохимических реакциях по отношению к структурным компонентам клеток различной морфофункциональной организации [6; 7].

Мутагенный и канцерогенный эффекты свободных радикалов, в частности активных форм кислорода, оксида азота, продукта их взаимодействия – пероксинитрита, обусловлены модификацией структуры ДНК и мембран клеток.

Однако первичные и вторичные свободные радикалы затрагивают прежде всего фосфолипиды биологических мембран, нарушая при этом трансмембранный перенос субстратов, перемещение соединений, содержащих сиаловые кислоты. Последнее, в свою очередь, является одним из факторов возрастания суммарного отрицательного дзета-потенциала мембран малигнизированных клеток, резкого ослабления межклеточного взаимодействия и, соответственно, приводит к их отрыву от первичного очага неоплазии и метастазированию [2].

В ряде исследований убедительно показана патогенетическая значимость избыточного образования свободных радикалов на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови в иницирующих механизмах развития РМЖ и опухолевой прогрессии [2; 4; 5]. В то же время очевидна недостаточность клинических наблюдений и исследований, направленных на расширение новых патогенетически обоснованных принципов медикаментозной коррекции паранеопластических расстройств, направленных, в частности, на стабилизацию биологических мембран клеток. До настоящего времени не достаточно обоснована целесообразность использования полиоксидония в комплексной терапии узловой формы РМЖ. Между тем установлено, что полиоксидоний, наряду с иммуномодулирующим действием, обладает выраженной детоксицирующей и антиоксидантной активностью, а также повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. В связи с этим мы сочли возможным использовать данный препарат в комплексном традиционном лечении больных узловой формой РМЖ на начальных и метастатических стадиях развития неоплазии.

Цель настоящего исследования – патогенетическое обоснование целесообразности использования в комплексной терапии узловой формы РМЖ фармакологического препарата – полиоксидония, обладающего свойствами детоксиканта, антиоксиданта и иммуномодулятора.

Группы наблюдения, материалы и методы исследования. В исследование были включены пациентки, находившиеся на лечении в клинике факультетской хирургии и

онкологии ГОУ 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 180 пациенток с узловой формой РМЖ на начальных и метастатической стадиях распространения неоплазии.

Так, к первой группе больных с узловой формой РМЖ без метастазов были отнесены пациентки со стадиями I-IIA, T1-2N0M0. Все пациентки с начальной стадией развития РМЖ были распределены нами на две подгруппы – А и В. Подгруппу наблюдения А составили пациентки, получающие традиционное комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции, антибактериальную и симптоматическую терапии. В условиях выполнения операционного лечения в объеме радикальной резекции, согласно стандартам, лечение дополнялось проведением послеоперационной дистанционной лучевой терапией общепринятыми дозами.

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

Оценка метаболического статуса в обеих подгруппах наблюдения проводилась дважды: в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий и на 21-е сутки после проведения оперативного вмешательства.

Вторую группу наблюдения и лечения составили пациентки с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (стадии IIB-IIIA, T1-3N1-2M0). Пациентки данной группы также были разделены нами на две подгруппы – С и D. Подгруппу С составили пациентки, получающие традиционную комплексную терапию в объеме неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) (6 курсов по схеме FAC), оперативного вмешательства (модифицированная мастэктомия по Маддену), адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), дистанционную лучевую терапию стандартными дозами на область грудной клетки и зоны регионарного лимфооттока, а также симптоматическое лечение. В подгруппу D были включены пациентки с аналогичными стадиями распространения опухолевого процесса, которые, помимо традиционного комплексного лечения, адекватного стадии распространения опухолевого процесса, получали курсовое лечение полиоксидонием. Базовая схема состояла из 10 внутримышечных инъекций по 6 мг иммуномодулятора в течение 21 дня между 6 курсами FAC.

Оценка метаболического статуса в обеих подгруппах наблюдения проводилась дважды: в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий и на 1-е сутки после завершения 6 курса НПХТ.

Рандомизация пациентов на группы наблюдения проведена с использованием традиционного комплекса методов обследования онкологических больных, а также в соответствии с Международной классификацией рака по системе TNM. У всех пациенток диагноз был верифицирован морфологически.

О степени выраженности синдрома цитолиза судили по показателям активности ферментов сыворотки крови АСТ, АЛТ, определяемых кинетическим методом с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Диакон-ДС». Интегративным показателем оценки аутоинтоксикации явилось содержание в крови молекул средних масс (МСМ), определяемых по А.Н. Ковалевскому, О.Е. Нифантьеву.

Результаты исследования

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить общие закономерности и определенные особенности развития синдрома цитолиза и аутоинтоксикации в различных группах наблюдения.

Так, при узловой форме РМЖ на начальных стадиях развития болезни (стадии I-IIA, T1-2N0M0) у пациенток до проведения лечебных мероприятий имели место выраженные метаболические расстройства, о чем свидетельствовали повышенный уровень активности ферментов сыворотки крови АСТ, АЛТ и содержания МСМ (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели уровня МСМ и активности трансаминаз 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

Исследуемые показатели	Группы наблюдения больных										
	Контрольная группа		Группа пациентов с I-IIA стадиями заболевания (T1-2N0M0 стадии) до лечения			Подгруппа пациентов А, получающих традиционное лечение без полиоксидония (21 сутки после операции)			Подгруппа пациентов В, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (21 сутки после операции)		
			Н	М±m	Р	Н	М±m	Р	н	М±m	Р
АЛТ (ед/л)	30	12,6±0,95	30	23,5±0,23	P<0,001	30	16,4±0,35	P<0,001 P1<0,001	30	13,2±0,12	P>0,5 P1<0,001 P2<0,001
АСТ (ед/л)	30	13,2±0,33	30	22,8±0,14	P<0,001	30	16,7±0,17	P<0,001 P1<0,001	30	13,8±0,21	P>0,5 P1<0,001 P2<0,001
МСМ (ед.опт п)	30	0,24±0,012	30	0,43±0,025	P<0,001	30	0,58±0,017	P<0,001 P1<0,001	30	0,49±0,021	P<0,001 P1<0,001 P2<0,05

- 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.

В этой же группе наблюдения спустя 21 сутки после проведения оперативного вмешательства на фоне традиционного лечения (подгруппа наблюдения А) имела место частичная нормализация активности ферментов в сыворотке крови АСТ, АЛТ (табл. 1). В то же время оставалась достаточно выраженной аутоинтоксикация, о чем свидетельствовал высокий уровень МСМ в крови (табл. 1).

Использование полиоксидония у больных РМЖ (стадии I-IIA, T1-2N0M0) позволило обнаружить нормализацию метаболических расстройств на 21-е сутки после проведения оперативного вмешательства (подгруппа В), о чем свидетельствовала нормализация активности сывороточных трансаминаз. В то же время уровень МСМ значительно превышал контрольные показатели, несколько снижаясь по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, не получавших полиоксидоний (табл. 1).

Таким образом, использование полиоксидония в группе больных с начальными стадиями развития РМЖ обеспечивает выраженный положительный мембраностабилизирующий эффект и в значительной степени препятствует развитию синдрома цитолиза, оказывая в то же время выраженное детоксицирующее действие.

Последующие сравнительные наблюдения были проведены в подгруппах больных С и D на более поздних стадиях распространения опухолевого процесса (стадии IIB-IIIA, T1-3N1-2M0). Как указывалось выше, подгруппу С составили пациентки, получающие традиционную комплексную терапию в объеме неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) (6 курсов по схеме FAC), оперативного вмешательства (модифицированная мастэктомия по Маддену), адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), дистанционную лучевую терапию стандартными дозами на область грудной клетки и зоны регионарного лимфооттока, а также симптоматическое лечение. Вторую подгруппу D составили пациентки с аналогичными стадиями распространения опухолевого процесса, которые, помимо традиционного комплексного лечения, адекватного стадии распространения опухолевого процесса, получали курсовое лечение полиоксидонием.

Таблица 2 – Показатели уровня МСМ и активности трансаминаз при узловой форме рака молочной железы (IIB-IIIA стадии, T1-3N1-2M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Исследуемые показатели	Группы наблюдения больных										
	Контрольная группа		Группа пациентов с ИВ-IIIА стадиями заболевания (T1-3N1-2M0 стадии) до лечения			Подгруппа пациентов С, получающих традиционное лечение без полиоксидония (1 сутки после завершения 6 курса НПХТ)			Подгруппа пациентов D, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (1 сутки после завершения 6 курса НПХТ)		
						N	M \pm m	P	N	M \pm m	P
n	M \pm m	N	M \pm m	P	N	M \pm m	P	n	M \pm m	P	
АЛТ (ед/л)	30	12,6 \pm 0,95	30	28,7 \pm 0,26	P<0,001 P3<0,001	30	35,2 \pm 0,14	P<0,001 P1<0,001	30	23,3 \pm 0,12	P<0,001 P1<0,001 P2<0,001
АСТ (ед/л)	30	13,2 \pm 0,33	30	27,6 \pm 0,25	P<0,001 P3<0,001	30	36,4 \pm 0,18	P<0,001 P1<0,001	30	22,5 \pm 0,19	P<0,001 P1<0,001 P2<0,001
МСМ (ед.опт.пл.)	30	0,24 \pm 0,012	30	0,65 \pm 0,011	P<0,001 P3<0,001	30	0,94 \pm 0,021	P<0,001 P1<0,001	30	0,52 \pm 0,016	P<0,001 P1<0,001 P2<0,001

Р – 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 на 1-е сутки после лечения (НПХТ);
P3 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар).

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить, что распространение неоплазии за пределы первичного очага неизменно сочетается с более выраженными дестабилизацией биологических мембран и аутоинтоксикацией, на что указывают резкое повышение активности сывороточных трансаминаз АСТ и АЛТ, а также уровня МСМ по сравнению с таковыми показателями предыдущих групп наблюдения больных РМЖ (стадии I-IIIА, T1-2N0M0) (табл. 2).

Как оказалось, в подгруппе больных С, получавших традиционное комплексное лечение, на 1-е сутки после завершения 6 курса НПХТ отмечено еще большее усиление синдрома цитолиза и аутоинтоксикации, на что указывали прогрессирующее нарастание в крови активности АСТ, АЛТ и уровня МСМ (табл. 2).

В подгруппе D – больных РМЖ (ИВ-IIIА стадии распространения неоплазии), получивших аналогичный курс НПХТ, но с включением в терапию полиоксидония, отмечены выраженный мембраностабилизирующий и детоксицирующий эффекты, на что указывало снижение

активности АСТ, АЛТ и уровень МСМ, проявляющиеся в большей степени по сравнению с таковыми показателями пациентов, не получавших полиоксидоний (табл. 2).

Таким образом, НПХТ оказывает выраженный дестабилизирующий эффект на мембраны клеток крови различной морфофункциональной организации и требует включения в комплексную терапию больных РМЖ мембранопротекторов, в частности полиоксидония.

Выводы

1. Характерной особенностью развития узловой формы РМЖ является развитие синдромов цитолиза и аутоинтоксикации уже на начальных стадиях опухолевого процесса, прогрессирующих по мере распространения опухолевых клеток за пределы первичного очага.

2. НПХТ больных со стадиями IVB-IVA, T1-3N1-2M0 развития РМЖ усугубляет развитие синдромов цитолиза и аутоинтоксикации, на что указывает резкое нарастание в крови МСМ и активности ферментов сыворотки крови АСТ, АЛТ.

3. Использование в комплексной терапии полиоксидония на начальных и метастатических стадиях развития РМЖ оказывает выраженный мембраностабилизирующий и детоксицирующий эффект, что свидетельствует о целесообразности включения в комплексную терапию больных РМЖ указанного препарата.

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 общей 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. – 2010. – 28 September.
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.

Рецензенты

Афанасьева Галина Александровна, докт. мед. наук, проф. кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.

Конопацкова Ольга Михайловна, докт. мед. наук, проф. кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.