

УДК 618.19-006.6:625.47:612.017-085(045)

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСОВ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

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

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В. И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail:olga.zlobnowa@yandex.ru

В статье авторы приходят к заключению, что в механизмах опухолевой прогрессии при раке молочной железы важная роль должна быть отведена не только инициирующим механизмам онкогенной трансформации клеток, но и особенностям системных паранеопластических расстройств, влияющих на интенсивность элиминации опухолевых клеток и способствующих развитию опухолевой прогрессии. Комплексное клиничко-лабораторное обследование больных узловой формы рака молочной железы (T1-3N1-2M0 стадии) позволило обнаружить развитие Т- и В-зависимого иммунодефицитного состояния, а также увеличения содержания в крови цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) в момент поступления в стационар до лечения, усугубляющихся на фоне последующих 6 курсов неоадьювантной полихимиотерапии. Применение полиоксидония – иммуномодулятора, мембранопротектора, детоксиканта в комплексной терапии в группе больных с аналогичными стадиями заболевания в период проведения неоадьювантной полихимиотерапии обеспечивало выраженную положительную динамику показателей гуморального, клеточного звеньев иммунитета, цитокинового статуса.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиоксидоний, иммунный и цитокиновый статус.

PATTERNS OF VIOLATIONS OF IMMUNE AND CYTOKINE STATUS AGAINST NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER AND THEIR POSSIBLE MEDICAL CORRECTION

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

State Government-Financed Educational Institution of Higher Professional Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare Development Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail:olga.zlobnowa@yandex.ru

The authors have come to the conclusion that when talking about mechanisms of neoplastic proliferation in the breast cancer should pay equal attention to both initiating mechanisms of oncogenic transformation of cells and peculiarities of paraneoplastic disorders influencing tumor cells elimination and contributing to development of neoplastic proliferation. The authors performed hospital and laboratory examination of patients with node-positive breast cancer (T1-3N1-2M0 stages), this research discovering T- and B- lymphocyte immunodeficiency progress, increases in the blood levels of cytokines in patients at the time of admission to hospital, prior to treatment aggravated against the background of the next 6 courses neoadjuvant polychemotherapy . The use of polyoxidonium as a immunomodulator, membrane protector, detoxifier in the course of combination treatment in patients with similar stages of the disease during neoadjuvant polychemotherapy provided positive dynamics of humoral, cellular immunity, cytokine status.

Key words: breast cancer, polyoxidonium, immune and cytokine status.

Резкое возрастание частоты онкологических заболеваний в настоящем десятилетии, а в ряде случаев и безуспешность современных методов комплексного лечения онкопатологии являются определяющими стимулами дальнейшего изучения проблем канцерогенеза.

Обращает на себя внимание тот факт, что одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин в России и за рубежом является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого в структуре онкологической заболеваемости женщин приходится около 20 % [1]. Данные литературы свидетельствуют о том, что использование

традиционных методов комплексной терапии РМЖ приводит не только к элиминации опухолевых клеток, но и к развитию глубоких нарушений клеточного состава периферической крови в виде лейкопении, лимфопении, моноцитопении, а также нарушению субпопуляционного состава лимфоцитов и цитокинового профиля крови [2, 5].

В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность дальнейшего патогенетического обоснования использования в комплексной терапии РМЖ фармакологических препаратов, обладающих одновременно свойствами иммуномодуляторов, антиоксидантов, мембранопротекторов, детоксикантов. Согласно данным литературы к числу таких препаратов относят полиоксидоний [3]. В ряде исследований проводилась апробация использования полиоксидония в комплексной терапии онкологических заболеваний, однако эти исследования носят больше эмпирический характер, чем относятся к так называемой «доказательной медицине».

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

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 Минздрава РФ (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2009 по 2011 г. Всего обследованы 64 пациентки климактерического и постменопаузального возрастов с узловой формой РМЖ на метастатических стадиях распространения неоплазии. 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.

Группу наблюдения и лечения составили пациентки с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (стадии IIВ-IIIА, T1-3N1-2M0). Пациентки данной группы были разделены нами на две подгруппы. Как известно, традиционная терапия при указанных стадиях неоплазии включает неoadьювантную полихимиотерапию (НПХТ) (6 курсов по схеме FAC), оперативное вмешательство (модифицированная мастэктомия по Маддену), адьювантную полихимиотерапию (АПХТ), дистанционную лучевую терапию стандартными дозами на область грудной клетки и зоны регионарного лимфооттока, а также симптоматическое лечение. Оценка иммунного и цитокинового статусов проводилась

дважды: в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий и на 1-е сутки после завершения 6 курса НПХТ.

В сравнительных сериях наблюдений, обследования и лечения больных проведена оценка влияния традиционной полихимиотерапии (НПХТ) на показатели иммунного и цитокинового статусов, а также сочетанного воздействия НПХТ с фармакологическим препаратом полиоксидонием, обладающим свойствами иммуномодулятора и мембранопротектора. Базовая схема состояла из 10 внутримышечных инъекций по 6 мг иммуномодулятора в течение 21 дня между 6 курсами ФАС.

Объективными критериями оценки эффективности использования полиоксидония в традиционном лечении указанного контингента больных явились субпопуляционный состав лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов, цитокинов.

О степени выраженности иммуносупрессии судили по показателям субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3-, CD4-, CD8-T-лимфоциты, CD19-B-лимфоциты, CD16-лимфоциты) периферической крови, определяемых методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва), а также иммуноглобулинов классов G, A, M (IgG, IgA, IgM), определение которых в крови осуществлялось методом радиальной иммунодиффузии. Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови проводили на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (Москва). Концентрацию цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкин-10, фактора некроза опухоли альфа) определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментных тест-систем, основанных на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией фирмы производителя ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург).

Результаты исследования

В ходе проведенного нами исследования установлено, что на метастатических стадиях опухолевого процесса у больных РМЖ до проведения лечебных мероприятий отмечалось падение уровня CD3-T-лимфоцитов, CD4-T-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, CD19-B-лимфоцитов на фоне возрастания уровня CD8-T-лимфоцитов по сравнению с таковыми показателями группы контроля. Нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов сочеталось в крови с падением уровня всех изучаемых иммуноглобулинов.

Далее представляло практическую значимость выявить характер изменений иммунного и цитокинового статуса после проведения НПХТ.

Как оказалось, в подгруппе больных, получавших традиционное комплексное лечение, на 1 сутки после завершения 6 курса НПХТ отмечены выраженные изменения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета (табл. 1). Последнее характеризовалось

выраженным снижением уровня CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов и CD16-лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями указанной группы наблюдения до лечения (табл. 1).

Касаясь состояния гуморального звена иммунитета, следует отметить, что снижение уровня CD19-В-лимфоцитов на метастатических стадиях заболевания, как до лечения, так и на фоне традиционной полихимиотерапии, сочеталось с падением уровня в крови всех исследуемых классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) (табл. 1). Таким образом, необходимо отметить, что использование полихимиотерапии в комплексном лечении больных РМЖ резко усугубляло развитие Т- и В-зависимого иммунодефицита.

Включение полиоксидония в комплексную терапию больных РМЖ (Т1-3N1-2M0 стадии) в период проведения предоперационной НПХТ свидетельствовало о выраженном иммуномодулирующем эффекте препарата на показатели Т- и В-систем лимфоцитов. При этом отмечена выраженная положительная динамика субпопуляционного состава лимфоцитов. Так, уровень CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, CD19-В-лимфоцитов значительно возрастал по сравнению с таковыми показателями аналогичной группы наблюдения, не получавшей полиоксидоний в комплексной терапии заболевания, не достигая, однако, показателей нормы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при узловой форме рака молочной железы (IIВ-IIIА стадии, Т1-3N1-2M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных климактерического и постменопаузального возрастов								
			Группа пациентов с метастатическими стадиями заболевания Т1-3N1-3M0 стадии (до лечения)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение без полиоксидония (1-е сутки после 6 курса НПХТ)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (1-е сутки после 6 курса НПХТ)		
	N	M _{+m}	n	M _{+m}	P	N	M _{+m}	P	N	M _{+m}	P
CD3 (%)	30	67,34 ±5,21	32	49,58 ±3,23	P<0,05	32	37,21 ±3,22	P<0,001 P1<0,05	32	47,17 ±3,51	P<0,05 P1>0,5 P2<0,05
CD4 (%)	30	40,12 +3,02	32	26,54 +1,53	P<0,001	32	19,18 +1,46	P<0,001 P1<0,001	32	25,57 +2,33	P<0,001 P1>0,5 P2<0,05
CD8 (%)	30	23,03 ±1,71	32	28,21 ±1,52	P<0,05	32	24,45 ±1,64	P>0,05 P1>0,1	32	23,18 ±1,21	P>0, P1<0,05 P2>0,5
CD16 (%)	30	17,78 ±1,04	32	14,11 ±1,07	P<0,05	32	11,48 ±1,02	P<0,001 P1>0,05	32	14,01 ±0,89	P<0,05 P1>0,1

											P2<0,05
CD19 (%)	30	19,87 ±1,13	32	16,14 ±1,01	P<0,05	32	12,23 ±1,02	P<0,001 P1<0,05	32	16,86 ±1,07	P<0,05 P1>0,5 P2<0,05
IgG (г/л)	30	15,26 ±1,02	32	12,01 ±0,84	P<0,05	32	9,57± 0,41	P<0,001 P1<0,05	32	12,04 ±1,04	P<0,05 P1>0,1 P2<0,05
IgA (г/л)	30	3,18± 0,079	32	2,68± 0,073	P<0,001	32	2,01± 0,081	P<0,001 P1<0,001	32	2,65± 0,066	P<0,001 P1>0,1 P2<0,001
IgM (г/л)	30	1,64± 0,101	32	1,23± 0,081	P<0,001	32	1,01± 0,090	P<0,001 P1>0,05	32	1,35± 0,102	P<0,05 P1>0,05 P2<0,05

Примечание.

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 то же время имели место и положительные изменения показателей гуморального звена иммунитета, проявляющиеся возрастанием уровня IgG, IgA, IgM в крови по сравнению с таковыми показателями пациентов, не получавших полиоксидоний. Однако полной нормализации уровня иммуноглобулинов в крови не наблюдалось (табл.1).

Анализируя приведенные выше данные, следует заключить, что использование полихимиотерапии в комплексном традиционном лечении больных РМЖ усугубляло развитие иммунодефицитного состояния, на что указывал приведенный нами мониторинг ряда показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета в динамике лечения пациентов. В то же время применение полиоксидония в традиционной адекватной терапии больных РМЖ сопровождалось более выраженной положительной динамикой показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Последнее свидетельствует о целесообразности использования иммуномодуляторов со свойствами антиоксидантов в комплексной терапии больных РМЖ.

Целью последующих наблюдений явилось установление закономерности изменений баланса цитокинов на метастатических стадиях развития РМЖ на фоне проведения традиционной терапии и терапии с включением полиоксидония.

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить, что распространение неоплазии за пределы первичного очага неизменно сочеталось с выраженными нарушениями цитокинового профиля крови, характеризовавшиеся резким повышением уровня в крови IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α по сравнению с таковыми показателями группы контроля (табл. 2).

В дальнейшем оценка изменений аналогичных показателей цитокинового профиля крови была проведена после завершения одного из этапов лечения, т.е. после 6 курсов НПХТ по схеме FAC. Как оказалось, в подгруппе больных, получавших только традиционное лечение, на 1-е сутки после завершения НПХТ имело место нарастание в крови IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α по сравнению с показателями группы контроля и данной группы наблюдения до лечения (табл. 2).

Таким образом, очевидно, что традиционная комплексная терапия РМЖ, в частности, проведение НПХТ способствует усугублению паранеопластических расстройств в виде нарастания в крови провоспалительных цитокинов, которые помимо антионкогенного действия обладают выраженными протоонкогенными эффектами [4, 6].

Таблица 2

Показатели уровня цитокинов в периферической крови при узловой форме рака молочной железы (IВ-IIIА стадии, T1-3N1-2M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных климактерического и постменопаузального возрастов									
			Группа пациентов с метастатическими стадиями заболевания T1-3N1-2M0 стадии (до лечения)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение без полиоксидония (1-е сутки после 6 курса НПХТ)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (1-е сутки после 6 курса НПХТ)			
			N	M \pm m	P	N	M \pm m	P	N	M \pm m	P	
IL-1 (пг/мл)	32	14,1 \pm 1,12	P<0,001	32	23,2 \pm 1,27	P<0,001	32	30,6 \pm 2,05	P<0,001 P1<0,05	32	19,1 \pm 1,22	P<0,05 P1<0,05 P2<0,001
IL-6 (пг/мл)	32	4,0 \pm 0,31	P<0,001	32	7,6 \pm 0,58	P<0,001	32	9,9 \pm 0,87	P<0,001 P1<0,05	32	6,0 \pm 0,51	P<0,05 P1<0,05 P2<0,001
IL-8 (пг/мл)	32	56,3 \pm 3,61	P<0,05	32	74,2 \pm 5,49	P<0,05	32	85,7 \pm 5,45	P<0,001 P1>0,1	32	70,2 \pm 5,36	P<0,05 P1>0,5 P2<0,05
IL-10 (пг/мл)	32	8,4 \pm 0,75	P<0,001	32	16,1 \pm 1,41	P<0,001	32	20,3 \pm 1,48	P<0,001 P1<0,05	32	12,1 \pm 0,95	P<0,05 P1<0,001 P2<0,001
TNF- α (пг/мл)	32	10,7 \pm 1,01	P<0,001	32	18,1 \pm 1,52	P<0,001	32	21,6 \pm 1,77	P<0,001 P1>0,5	32	14,3 \pm 1,12	P<0,05 P1<0,05 P2<0,001

Примечание

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.

Следующий этап исследования был посвящен изучению влияния полиоксидония на цитокиновый статус на метастатических стадиях РМЖ. Установлено, что применение иммуномодулятора в комплексной терапии РМЖ способствует более выраженной положительной динамике показателей цитокинового профиля крови, проявляющейся снижением уровня всех исследуемых цитокинов относительно аналогичной группы, не получающей полиоксидоний. Однако полной нормализации цитокинового профиля не наблюдалось (табл. 2).

Заключение

Развитие метастатических стадий РМЖ (T1-3N1-2M0 стадии) закономерно сочетается с формированием Т- и В-зависимого иммунодефицитного состояния, нарушениями цитокинового статуса, усугубляющихся на фоне традиционной неоадьювантной полихимиотерапии. Использование полиоксидония в комплексе с НПХТ больных на метастатических стадиях РМЖ обеспечивало выраженные положительные эффекты на интегративные показатели иммунного, цитокинового статусов.

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. Петров Р. В. Полиоксидоний: современные представления о механизме действия // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т.1. – № 2. – С. 17.
4. McKarns S. C., Schwartz R. H., Kaminski N. E. Smad3 is essential for TGF- β 1 to suppress IL-2 production and TCR-induced proliferation, but not IL-2-induced proliferation // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 4275–4284.
5. Carey L., Winer E., Vialt G. Triple negative 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. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20(5). – P.862-867.

Рецензенты:

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

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