

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. — М.: изд-во «Медпрактика-М», 2003. — 412 с.
2. Кононов А. В., Мальков П. Г., Харенко О. А. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5 (Прил.) — С. 30—31.
3. Кудрявцева Л. В. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003 — № 3. — С. 7.
4. Befrits R., Sjostedt S., Tour R., et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39, № 11. — P. 1066—1072.
5. Jones N. L. // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151. — P. 1695—1703.
6. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection: 13. United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005.
7. Meyer J. M., Silliman N. P., Wang W., et al. // Ann Intern Med. — 2002. — Vol. 136, № 1. — P. 13—24.
8. Murakami K., Fujioka T., Kodama R., et al. Helicobacter pylori infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. // J. Gastroenterol. — 1997. — № 32. — P. 184—188.
9. Murakami K., Fujioka T., Okimoto T. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 67—70.
10. Rieder G., Einsiedl W., Hatz R. A., et al. // Infection and Immunity. — 2001. — № 69. — P. 81—88.

УДК:618.19-006.6:615.273.03:612.112.94(045)

ВЛИЯНИЕ ПОЛИХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ В-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ УЗЛОВОЙ И ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава», кафедра патологической физиологии, г. Саратов

В работе приведены результаты исследований гуморального звена иммунологических механизмов защиты в двух группах больных узловой формой РМЖ (I-IIA стадия и IIB стадия) и первичной отечно-инфильтративной формой заболевания в динамике проведения адекватной комплексной терапии. На фоне адекватной полихимио-, лучевой терапии, оперативного вмешательства отмечено усиление иммуносупрессии при обеих формах заболевания.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, рак молочной железы.

THE IMPACT OF POLYCHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY ON ACTIVITY OF B-LYMPHOCYTES IN NODAL AND EDEMATOUS INFILTRATIVE BREAST CANCER

V. Yu. Barsukov, N. P. Chesnokova, V. N. Plohov

Results of studies of humoral immunologic mechanisms of defense in two groups of patients with nodal breast cancer (stages I – IIA and IIB) and initial edematous infiltrative breast cancer are presented. The studies were performed while using appropriate complex therapy. Enhancement of immune suppression was found in patients with both forms of the disease after appropriate polychemotherapy, radiotherapy or surgical treatment.

Key words: humoral immunity, breast cancer.

До настоящего момента нет четкой определенности в характере и механизмах нарушений гуморального звена иммунитета при различных клинических формах рака молочной железы (РМЖ) [1, 3—5]. Большую практическую значимость в плане оценки побочных цитотоксических эффектов адьювантной (АПХТ), неоадьювантной полихимио- и лучевой терапии (НПХТ) имеет изучение гуморального звена иммунитета в динамике адекватной комплексной терапии онкологических больных [2, 4, 6—8].

Вышеизложенное определило задачи данного фрагмента исследований, включающего исследования состояния активности В-системы лимфоцитов до лечения и на фоне полихимио-, лучевой терапии, оперативного вмешательства.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей гуморального звена иммунной защиты проведено в трех группах больных РМЖ на различных этапах адекватной комплексной терапии: у

34 пациенток с I — IIA стадиями заболевания (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I группа наблюдения), у 34 пациенток с IIB стадией заболевания (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов, II группа наблюдения) и у 34 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2004 г. по 2006 г. Контрольную группу составили 34 клинически здоровых женщин.

Иммунологическая картина больных РМЖ была представлена в иммунограмме количеством В-лимфоцитов (CD19), IgG, IgM, IgA.

Определение иммуноглобулинов классов G, A, M (IgG, IgA, IgM) осуществлялось при помощи радиальной иммунодиффузии по методу Манчини, определение уровня субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение гуморального звена иммунного статуса в I группе больных (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I-IIA стадия) позволило обнаружить развитие иммунодефицитного состояния в момент поступления в стационар: уровень IgG, IgM и IgA в крови был ниже нормы по сравнению с показателями группы клинически здоровых лиц. В тоже время оставалось в пределах нормы субпопуляционное представительство в крови CD19-B-лимфоцитов.

Указанный факт позволил выявить очень важное обстоятельство: развитие стадии промоции при узловой форме РМЖ связано с B-зависимым иммунодефицитом.

Спустя сутки после оперативного вмешательства в первой группе больных изучаемые параметры гуморального звена иммунитета, в частности, уровень IgM, IgA и IgG оставался сниженным по сравнению с показателями контроля. Причем содержание в крови IgG и IgA снижалось по сравнению с таковыми показателями до лечения. Относительное содержание в крови CD19-B-лимфоцитов не отличались от показателей клинически здоровых лиц.

Спустя 14 суток после оперативного вмешательства уровень IgA, IgG и IgM оставался значительно ниже показателей нормы. Таким образом, недостаточное содержание IgG — основных гуморальных факторов противобактериальной защиты у обследуемого контингента онкологических больных, — а также дефицит IgA и IgM, усугубляющийся после операции, свидетельствуют, с одной стороны, о стрессорном воздействии оперативного вмешательства и прогрессировании в связи с этим вторичного иммунодефицита, а с другой — о необходимости использования иммуномодулирующей терапии даже при благоприятном исходе операции (табл. 1).

В последующих исследованиях гуморального звена иммунного статуса представлялось целесообразным уточнить не только характер изменения изучаемых параметров у больных II группы узловой формы РМЖ (IIB стадия), но и определить значение B-системы лимфоцитов в механизмах метастазирования опухолевых клеток.

Как показали результаты исследований, развитие регионарного метастазирования при узловой форме РМЖ (IIB стадия) происходило на фоне дальнейшего усугубления B-зависимого вторичного иммунодефицита: еще в момент поступления в стационар, до проведения НПХТ, уровень всех исследуемых иммуноглобулинов — IgG, IgA, IgM — значительно снижался не только по сравнению с показателями контроля, но и по отношению к таковым показателям I группы больных в аналогичный период наблюдения.

Обращает на себя внимание факт отсутствия изменения субпопуляционного представительства в крови больных II группы до лечения CD19-B-лимфоцитов. Последнее свидетельствует о том, что в механизмах подавления продукции IgG, IgA, IgM у больных РМЖ (IIB стадия) играют роль не столько количественные изменения уровня B-лимфоцитов, сколько нарушения межклеточного взаимо-

действия в лимфоидной ткани, обусловленные дефектом презентации антигенов или нарушением продукции гуморальных стимуляторов иммунопоэза (табл. 2).

Таблица 1

Показатели уровня CD19 лимфоцитов и иммуноглобулинов крови у больных с узловой формой РМЖ без метастазов (I группа, I-IIA стадия) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа	Группы наблюдения больных		
		До лечения	1-е сутки после операции	14-е сутки после операции
	M±m	M±m, p	M±m, p	M±m, p
IgG (г/л)	15,75±0,212	14,91±0,231 p<0,05	13,11±0,312 p<0,001 p ₁ <0,001	14,57±0,211 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
IgA (г/л)	3,26±0,012	2,95±0,023 p<0,001	2,76±0,031 p<0,001 p ₁ <0,001	2,84±0,038 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
IgM (г/л)	1,73±0,015	1,54±0,021 p<0,001	1,46±0,032 p<0,001 p ₁ >0,05	1,51±0,022 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
CD19 (%)	20,03±1,051	18,15±1,224 p>0,05	17,12±1,042 p>0,05 p ₁ >0,05	18,21±1,024 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание здесь и в табл 2—5. 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 на 1-е сутки после лечения (операции); p₃ — рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар); p₄ — рассчитано по отношению к соответствующим показателям II группы больных до лечения (на момент поступления в стационар).

Таблица 2

Показатели уровня CD19 лимфоцитов и иммуноглобулинов крови у больных с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (II группа, IIB стадия) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа	Группы наблюдения больных		
		До лечения	1-е сутки после НПХТ	14-е сутки после НПХТ
	M±m	M±m, p	M±m, p	M±m, p
IgG (г/л)	15,75±0,212	11,91±0,137 p<0,001 p ₃ <0,001	9,89±0,157 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	10,28±0,322 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
IgA (г/л)	3,26±0,012	2,73±0,021 p<0,001 p ₃ <0,001	2,26±0,034 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	2,42±0,032 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
IgM (г/л)	1,73±0,015	1,32±0,023 p<0,05 p ₃ >0,05	1,12±0,031 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₃ <0,05	1,23±0,029 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
CD19 (%)	20,03±1,051	17,72±1,226 p>0,05 p ₃ >0,05	15,24±1,042 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	16,89±1,072 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Пристального внимания заслуживает влияние последующих этапов лечения больных РМЖ (IIВ стадия): НПХТ, оперативного вмешательства, лучевой и АПХТ на гуморальное звено иммунитета в целях оптимизации существующих способов иммуномодулирующей терапии в динамике адекватного комплексного лечения больных РМЖ.

Как оказалось, спустя сутки после НПХТ у больных II группы (IIВ стадия) узловой формы РМЖ возникло прогрессирующее снижение содержания в крови всех классов иммуноглобулинов. Уровень CD19-В-лимфоцитов также снижался по отношению к показателям контроля. Спустя 14 суток после ПНХТ уровень иммуноглобулинов всех классов и содержание CD19-В-лимфоцитов оставались значительно ниже показателей контроля, а уровень иммуноглобулинов классов G, A, M не достигал таковых показателей данной группы больных до лечения (табл. 3).

Таблица 3

Показатели уровня CD19 лимфоцитов и иммуноглобулинов крови у больных с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (II группа, IIВ стадия) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа	Группы наблюдения больных		
		1-е сутки после операции	1-е сутки после лучевой терапии	1-е сутки после АПХТ
	M±m	M±m, p	M±m, p	M±m, p
IgG (г/л)	15,75±0,212	10,15±0,274 p<0,001 p ₁ <0,001	9,65±0,059 p<0,001 p ₁ <0,001	9,12±0,068 p<0,001 p ₁ <0,001
IgA (г/л)	3,26±0,012	2,51±0,035 p<0,001 p ₁ <0,01	2,31±0,024 p<0,001 p ₁ <0,001	2,18±0,026 p<0,001 p ₁ <0,001
IgM (г/л)	1,73±0,015	1,17±0,052 p<0,001 p ₁ <0,01	1,08±0,041 p<0,001 p ₁ <0,001	0,92±0,026 p<0,001 p ₁ <0,001
CD19 (%)	20,03±1,051	16,12±1,057 p<0,01 p ₁ >0,05	15,17±1,064 p<0,01 p ₁ >0,05	14,32±1,046 p<0,001 p ₁ <0,05

Столь же низким были изучаемые показатели гуморального звена иммунитета у больных II группы (IIВ стадия) узловой формы РМЖ спустя сутки после операции: уровень IgG, IgA, IgM и содержания в крови CD19-В-лимфоцитов были значительно ниже показателей контроля, а содержание иммуноглобулинов всех классов снижалось и по сравнению с таковыми показателями данной группой больных до лечения, т.е. на момент поступления в стационар. Спустя сутки после лучевой терапии имело место усугубление В-зависимого иммунодефицита.

Максимальное подавление иммунных реакций, обеспечиваемых В-системой лимфоцитов, имело место после проведения АПХТ. Об этом свидетельствовало прогрессирующее снижение содержания в крови всех классов иммуноглобулинов не только по сравнению с таковыми показателями указанной группы больных до проведения комплексной терапии (на момент поступления в стационар), но и по отношению к показателям контроля.

Сравнительная оценка иммунного статуса в динамике адекватной комплексной терапии проведена и при первичной отечно-инфильтративной форме РМЖ, отличающейся крайне агрессивным клиническим течением, быстрым развитием метастазирования опухоли, низкой безрецидивной выживаемостью больных. Как оказалось, уже в момент поступления в стационар у больных с указанной формой РМЖ возникало максимальное подавление активности В-зависимого иммунитета: содержание в крови IgG, IgA, IgM, а также уровень CD19-В-лимфоцитов были заметно ниже таковых показателей больных с узловой формой РМЖ (I — IIА стадия и IIВ стадия) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели уровня CD19 лимфоцитов и иммуноглобулинов крови у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа	Группы наблюдения больных		
		До лечения	1-е сутки после НПХТ	14-е сутки после НПХТ
	M±m	M±m, p	M±m, p	M±m, p
IgG (г/л)	15,75±0,212	9,85±0,187 p<0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	6,79±0,231 p<0,001 p ₁ <0,001	7,41±0,216 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
IgA (г/л)	3,26±0,012	1,95±0,026 p<0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	1,78±0,017 p<0,001 p ₁ <0,001	1,86±0,031 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
IgM (г/л)	1,73±0,015	0,98±0,013 p<0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	0,75±0,016 p<0,001 p ₁ <0,001	0,87±0,014 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
CD19 (%)	20,03±1,051	14,72±1,025 p<0,001 p ₃ <0,05 p ₄ >0,05	10,53±1,026 p<0,001 p ₁ <0,01	12,01±1,053 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Вышеизложенное позволяет заключить, что отечно-инфильтративная форма РМЖ формируется на фоне резкого подавления антителозависимого фагоцитоза и антителозависимой цитотоксичности НК-клеток. Этот фактор предопределяет не только нарушение элиминации малигнизированных клеток, но и развитие следующей фазы канцерогенеза — промоции.

Использование НПХТ в этой группе больных приводило к критическому снижению уровня всех исследуемых иммуноглобулинов и CD19-В-лимфоцитов, который не восстанавливался практически даже спустя 14 суток после завершения НПХТ.

Прогрессирующее подавление В-зависимых иммунных реакций имело место и после следующих этапов комплексной терапии больных отечно-инфильтративной формой РМЖ: после лучевой терапии, оперативного вмешательства. Однако максимальное снижение уровня В-лимфоцитов, а также IgG, IgA, IgM, имело место после завершающей АПХТ (табл. 5).

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о прогрессирующем развитии вторичного иммунодефицита на фоне адекватной полихимиотерапии, лучевой терапии, оперативного вмешательства и при узловой, и отечно-инфильтративной формах РМЖ.

Таблица 5

Показатели уровня CD19 лимфоцитов и иммуноглобулинов крови у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа) в динамике наблюдений

Показатели	Контрольная группа	Группы наблюдения больных		
		1-е сутки после лучевой терапии	1-е сутки после операции	1-е сутки после АПХТ
	M±m	M±m, p	M±m, p	M±m, p
IgG (г/л)	15,75±0,212	6,82±0,235 p<0,001 p ₁ <0,001	6,57±0,224 p<0,001 p ₁ <0,001	5,89±0,345 p<0,001 p ₁ <0,001
IgA (г/л)	3,26±0,012	1,79±0,025 p<0,001 p ₁ <0,001	1,56±0,013 p<0,001 p ₁ <0,001	1,45±0,021 p<0,001 p ₁ <0,001
IgM (г/л)	1,73±0,015	0,86±0,023 p<0,001 p ₁ <0,001	0,79±0,019 p<0,001 p ₁ <0,001	0,57±0,029 p<0,001 p ₁ <0,001
CD19 (%)	20,03±1,051	11,87±1,057 p<0,001 p ₁ >0,05	10,75±1,064 p<0,001 p ₁ <0,01	8,54±1,043 p<0,001 p ₁ <0,001

Обращают на себя внимание следующие закономерности формирования иммунодефицитного состояния при указанной патологии:

1. Развитие метастазирования при узловой форме РМЖ сочетается с прогрессирующим подавлением В-зависимого иммунитета.

2. Максимальное подавление В-зависимого иммунитета до проведения комплексной терапии име-

ет место у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ.

3. Использование адекватной полихимио- и лучевой терапии, а также оперативного вмешательства обеспечивают не только элиминацию опухолевых клеток в периоды проведения терапевтических мероприятий, но за счет подавления иммунной системы способствуют развитию стадии промоции и метастазирования малигнизированных клеток, не подвергшихся эрадикации.

4. Существующие принципы иммуномодулирующей терапии больных РМЖ требуют дальнейшей оптимизации, что обеспечит значительное повышение эффективности используемых в настоящее время принципов лучевой, неoadъювантной, адъювантной полихимиотерапии и оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е. В. // Маммология. 2007. — № 1—2. — С. 23—26.
2. Кузьмина Е. Г., Ширина Т. С., Ватин О. Е., и др. // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 32—36.
3. Лактионов К. П., Бершвили А. И. // Маммология. — 2006. — № 3. — С. 19—25.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4—6.
5. Черешнев В. А., Кеворков Н. Н., Бахметьев Б. А. // Иммунология. — 2001. — № 3. — С. 12—16.
6. Чеснокова Н. П., Афанасьева Г. А., Герасимова М. В. // Успехи современного естествознания. — 2005. — № 7. — С. 24.
7. Charafe-Jauffret E. // J. Pathol. — 2004. — Vol. 202, № 3. — P. 265—273.
8. Salvarini C. // Clin Exp Rheumatol. — 2000. — № 9. — P. 241—246.