

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова, И. Н. Павлова
Саратовский государственный медицинский университет Росздрава

Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования больных с узловой формой рака молочной железы (РМЖ) (I-IIA и IIB стадии) и отечно-инфильтративной формой РМЖ (без метастазов) позволили выявить общие закономерности и особенности нарушений иммунного статуса и механизмов неспецифической резистентности при указанных формах патологии.

Использование неoadъювантная полихимиотерапия (НПХТ) у больных с узловой и отечно-инфильтративной формами РМЖ сопровождается интенсификацией свободнорадикального окисления, дестабилизацией биологических мембран, развитием синдрома цитолиза. Последнее свидетельствует о целесообразности использования антигипоксантов и антиоксидантов в комплексном лечении онкологических больных для повышения эффективности НПХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунная система.

MECHANISMS OF DISTURBANCES OF CELLULAR COMPONENT OF IMMUNE SYSTEM ACTIVITY IN BREAST CANCER

V. Yu. Barsukov, N. P. Tchesnokova, V. N. Plokhov

Abstract. Complex clinical and laboratory study of patients with breast cancer was carried out. Results obtained made it possible to reveal general regularities as well as specific features of immune status disturbances and mechanisms of nonspecific resistance in patients with node breast cancer (I-IIA and IIB stages of the disease) and edematous-infiltrative breast cancer (without metastases).

Intensification of free radical oxidation process, destabilization of biological membranes, development of cytolysis syndrome accompany neoadjuvant polychemotherapy treatment of patients with node breast cancer and edematous-infiltrative breast cancer. Thus, it is our understanding that treatment with antihypoxants and antioxidants in complex treatment of oncologic patients makes neoadjuvant polychemotherapy treatment more efficient.

Key words: breast cancer, immune system.

Как известно, развитие неоплазий не только индуцирует системный ответ В- и Т-лимфоцитов на онкоантигены, но и, в свою очередь, нередко обуславливается недостаточностью специфических механизмов защиты, обеспечивающих иммунологический надзор за внутренней средой, элиминацию клеток, подвергающихся онкогенной трансформации [1, 5, 6, 9, 10].

До настоящего момента не систематизированы данные о роли недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты в развитии промоции и метастазирования клеток, при различных клинических формах рака молочной железы (РМЖ) [4, 7, 8].

Остаются недостаточно изученными характер и механизмы изменений активности Т системы-лимфоцитов и NK-лимфоцитов, обеспечивающих элиминацию онкогенно-трансформированных клеток в динамике неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии [2, 3, 5, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить показатели клеточного звена иммунитета при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ в динамике заболевания до и по-

сле адекватной терапии, установить наличие патогенетической взаимосвязи недостаточности иммунологических механизмов защиты и развития метастазирования опухолевых клеток.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей клеточного звена иммунной защиты проведено в трех группах больных РМЖ: у 30 пациенток с I-IIA стадиями заболевания (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I группа наблюдения), у 30 пациенток с IIB стадией заболевания (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов, II группа наблюдения) и у 30 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2004 по 2006 гг. Больным I группы выполнены радикальные оперативные вмешательства (по показаниям мастэктомия Маддена или квадрантэктомия с лимфодиссекцией), больным II и III групп – неoadъювантная полихимиотерапия (три курса по схеме FAC). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых женщин.

Иммунологическая картина больных РМЖ

была представлена в иммунограмме количеством Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), их отношением, а также численностью нормальных киллеров (CD16). Определение уровня субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства "Медбиоспектр" (г. Москва).

Для оценки метаболической активности лимфоцитов и нейтрофилов, их способности к генерации свободных радикалов на фоне антигенной стимуляции использовали методы определения хемилюминесценции лимфоцитов, стимулированных ФГА, и хемилюминесценции лейкоцитов (в основном нейтрофилов), индуцируемых *St. aureus*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты сравнительных исследований уровня CD3 – Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов в I группе больных имело место снижение их процентного содержания в крови по сравнению с показателями контрольной группы наблюдений.

Содержание CD4 – Т-лимфоцитов в крови больных с узловой формой РМЖ без регионарных метастазов (I–IIA стадия) снижалось.

Между тем в крови этой группы больных возрастало представительство CD8-Т-лимфоцитов. Одновременно снижалось соотношение CD4/CD8-Т-лимфоцитов (табл. 1).

Индекс стимуляции ХЛ лимфоцитов заметно уменьшался, что косвенно свидетельствовало о снижении интенсивности образования свободных радикалов и свободнорадикальной модифи-

кации лимфоцитарных мембран. Таким образом, "локальная" неоплазия у больных I группы наблюдения сопровождалась развитием выраженного иммунодефицита по CD3-Т-лимфоцитам за счет снижения уровня CD4-Т-хелперов. Указанный факт свидетельствует о возможном подавлении вовлечения в иммунный ответ В-системы лимфоцитов за счет недостаточной продукции Т-лимфоцитами-хелперами гуморальных индукторов иммунного ответа. Снижение уровня CD16-лимфоцитов при указанной патологии обуславливает и недостаточность первой линии защиты против малигнизированных клеток за счет антителозависимой цитотоксичности натуральных киллеров. Между тем возрастание уровня CD8-Т-лимфоцитов, с одной стороны, носит компенсаторно-приспособительный характер за счет активации киллерного эффекта против опухолевых клеток, а с другой стороны, индуцирует развитие перифокальной воспалительной реакции в зоне неоплазии за счет провоспалительных лимфокинов.

Сравнительное наблюдение аналогичных показателей в исследуемой группе больных проведено на 14-е сутки после радикального оперативного вмешательства. Указанный срок наблюдения обусловлен тем фактом, что обычно к 14-м суткам однократного стрессорного воздействия, каким было оперативное вмешательство, возникает выравнивание гормонального баланса. При этом было выявлено увеличение активности Т-клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовало увеличение процентного содержания в иммунограмме CD3-Т-лимфоцитов и показателей CD16-лимфоцитов, по сравнению с таковым в группе больных с I–IIA стадиями патологии до операции. Однако изученные показатели не достигали нормальных величин.

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных I группы в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			до лечения			14-е сутки после лечения		
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>p</i>
CD3, %	30	69,71±2,18	30	58,3±2,11	<i>p</i> <0,001	30	63,9±2,13	<i>p</i> <0,05 <i>p</i> ₁ <0,05
CD4, %	30	41,12±2,41	30	31,02±1,51	<i>p</i> <0,001	30	37,01±1,92	<i>p</i> <0,05 <i>p</i> ₁ <0,01
CD8, %	30	23,31±0,89	30	33,7±0,53	<i>p</i> <0,001	30	28,01±0,84	<i>p</i> <0,05 <i>p</i> ₁ <0,05
CD4/CD8	30	1,7±0,071	30	0,92±0,084	<i>p</i> <0,001	30	1,37±0,073	<i>p</i> <0,01 <i>p</i> ₁ <0,001
CD16, %	30	18,32±0,66	30	11,2±0,45	<i>p</i> <0,001	30	15,12±0,67	<i>p</i> <0,01 <i>p</i> ₁ <0,05
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	30	1,47±0,075	30	1,1±0,062	<i>p</i> <0,05	30	1,21±0,053	<i>p</i> <0,05 <i>p</i> ₁ >0,05
ХЛ лейкоцитов с <i>St. aureus</i>	30	558±19,2	30	432±16,3	<i>p</i> <0,001	30	456±14,2	<i>p</i> <0,001 <i>p</i> ₁ >0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *p* – в сравнении с соответствующими показателями группы контроля; *p*₁ – в срав-

(24)

нении с соответствующими показателями данной группы больных до лечения; p_2 – в сравнении с соответствующими показателями I группы больных до лечения.

Одновременно имело место увеличение представительства в крови субпопуляций CD4-Т-лимфоцитов, снижение содержания CD8-Т-лимфоцитов, увеличение соотношения CD4/CD8 по отношению к показателям аналогичной группы больных до операции. Между тем указанные сдвиги не достигали контрольных величин.

Индекс стимуляции ХЛ лимфоцитов, а также ХЛ лейкоцитов увеличивался по сравнению с аналогичными показателями в I группе больных до операции.

Таким образом, устранение неоплазии в ходе оперативного вмешательства у больных с I-IIA стадиями РМЖ способствовало положительной динамике изученных показателей клеточного звена иммунитета.

В последующих исследованиях были проведены сравнительные наблюдения за иммунограммой у больных со IIB стадией узловой формы РМЖ. Как оказалось, в этой группе процентное содержание CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов в иммунограмме заметно снижалось относительно показателей контрольной группы и группы больных с I-IIA стадиями РМЖ (табл. 2).

Одновременно возрастало процентное содержание CD8-Т-лимфоцитов по сравнению с показателями группы сравнения. Между тем увеличившийся уровень CD8-Т-лимфоцитов достоверно превышал аналогичный показатель иммунограммы больных с I-IIA стадиями рака молочной железы. Отмечалось дальнейшее снижение показателя соотношения CD4/CD8 в крови по отношению к предшествующей стадии РМЖ.

Индексы стимуляции ХЛ лимфоцитов, ХЛ лейкоцитов прогрессивно снижались в большей степени по сравнению с аналогичными показателями в группе больных с узловой формой РМЖ без метастазов.

В ходе дальнейших наблюдений дана оценка изменению показателей Т-клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных с узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (IIB стадия опухолевого процесса, II группа) на 14-е сутки после трех курсов неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ).

Как оказалось, в исследуемой группе больных процентное содержание CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов в периферической крови увеличивалось относительно показателей изученной группы больных до лечения, не достигая, однако, показателей контроля.

Между тем процентное содержание CD8-Т-лимфоцитов в крови снижалось по сравнению с показателем этой группы до лечения, однако не достигало уровня контрольных величин.

Соотношение субпопуляции CD4/CD8 лимфоцитов крови во II группе больных на фоне проведенной адекватной традиционной терапии

возрастало по сравнению с аналогичным показателем в изученной группе больных до лечения.

Оценивая показатели ХЛ лимфоцитов с ФГА и ХЛ лейкоцитов со *St. aureus*, следует отметить их увеличение по сравнению с аналогичными показателями в данной группе больных до лечения, не достигающее опять-таки показателей относительной нормы.

Резюмируя представленные данные в целом, следует отметить общие закономерности нарушений клеточного звена иммунитета в динамике развития узловой формы РМЖ в виде резкого снижения уровня CD3-, CD4-Т-лимфоцитов, а также CD16-лимфоцитов, усугубляющиеся по мере метастазирования опухоли.

Одновременно выявлены и качественные изменения лейкоцитов, характеризующиеся снижением генерации свободных радикалов и соответственно подавлением процессов кислородзависимого киллинга в фагоцитах.

Далее проведена сравнительная оценка иммунологического статуса у больных с отечно-инфильтративным РМЖ без видимых признаков метастазирования.

Как оказалось, в исследуемой группе больных зарегистрировано прогрессирующее снижение процентного содержания CD3-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов по отношению к контрольной группе и к группам больных с узловой формой РМЖ (I-IIA и IIB стадиями) (табл. 3).

Одновременно было выявлено снижение в крови субпопуляции CD4-Т-лимфоцитов, выраженное в большей степени по сравнению с показателями контрольной группы наблюдения и группы больных с узловой формой РМЖ (I-IIA и IIB стадиями). Между тем отмечено увеличение процентного содержания CD8-Т-лимфоцитов с одновременным прогрессирующим снижением показателя соотношения CD4/CD8 по сравнению с контрольной группой больных, а также больных с I-IIA и со IIB стадиями РМЖ (табл. 3).

В ходе дальнейших наблюдений дана оценка вышеописанным показателям на 14-е сутки после окончания 3 курсов НПХТ.

Как оказалось, в этом периоде наблюдения в III группе больных процентное содержание CD3-Т-лимфоцитов, а также CD16-лимфоцитов в периферической крови увеличивалось относительно показателей данной группы больных до лечения, однако не достигало контрольных величин (табл. 3).

В то же время было отмечено некоторое увеличение в крови субпопуляции CD4-Т-лимфоцитов после традиционного лечения по сравнению с аналогичным показателем до лечения, однако этот показатель был значительно ниже такового в контрольной группе наблюдения.

Между тем процентное содержание субпопуляции CD8-T-лимфоцитов снижалось по сравнению с показателем этой группы до лечения, превышая, однако, показатели контроля.

Таблица 2

Показатели клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных II группы в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			до лечения			14-е сутки после лечения		
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>p</i>
CD3, %	30	69,71±2,18	30	49,3±1,19	$p<0,001$ $p_2<0,01$	30	57,4±1,42	$p<0,01$ $p_1<0,01$
CD4, %	30	41,12±2,41	30	23,75±1,9	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	33,01±1,6	$p<0,01$ $p_1<0,05$
CD8, %	30	23,31±0,89	30	39,84±0,33	$p<0,001$ $p_2<0,05$	30	30,12±0,48	$p<0,01$ $p_1<0,01$
CD4/CD8	30	1,7±0,071	30	0,61±0,01	$p<0,001$ $p_2<0,01$	30	1,1±0,061	$p<0,01$ $p_1<0,001$
CD16, %	30	18,32±0,66	30	9,98±0,31	$p<0,001$ $p_2<0,05$	30	13,12±0,45	$p<0,05$ $p_1<0,05$
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	30	1,47±0,075	30	0,68±0,063	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	0,72±0,042	$p<0,001$ $p_1>0,05$
ХЛ лейкоцитов с <i>St. aureus</i>	30	558±19,2	30	389±11,2	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	401±13,7	$p<0,001$ $p_1>0,05$

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных III группы в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			до лечения			14-е сут. после лечения		
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>p</i>
CD3, %	30	69,71±2,18	30	42,3±1,21	$p<0,001$ $p_2<0,01$	30	49,4±1,02	$p<0,001$ $p_1<0,05$
CD4, %	30	41,12±2,41	30	18,8±0,73	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	27,01±0,95	$p<0,001$ $p_1<0,01$
CD8, %	30	23,31±0,89	30	43,4±0,53	$p<0,001$ $p_2<0,01$	30	33,12±0,68	$p<0,01$ $p_1<0,01$
CD4/CD8	30	1,7±0,071	30	0,45±0,023	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	0,82±0,034	$p<0,001$ $p_1<0,01$
CD16, %	30	18,32±0,66	30	7,8±0,59	$p<0,001$ $p_2<0,01$	30	11,2±0,91	$p<0,001$ $p_1<0,01$
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	30	1,47±0,075	30	0,47±0,012	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	0,52±0,026	$p<0,001$ $p_1>0,05$
ХЛ лейкоцитов с <i>St. aureus</i>	30	558±19,2	30	357±11,2	$p<0,001$ $p_2<0,001$	30	387±13,7	$p<0,001$ $p_1>0,05$

Соотношение субпопуляции CD4/CD8 лимфоцитов крови в III группе больных на 14-е сутки после проведенной адекватной традиционной терапии возрастало по сравнению с аналогичным показателем изученной группы больных до лечения, оставаясь значительно ниже показателей относительной нормы.

При изучении показателей неспецифической иммунологической резистентности у пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ без метастазов выявлено их увеличение по сравнению

с аналогичными показателями в данной группе больных до лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Развитие неопластического процесса характеризуется снижением уровня CD4-T-лимфоцитов и возрастанием содержания в крови CD8-T-лимфоцитов, коррелирующих с характером неоплазии и степенью распространения опухолевого процесса.

2. Максимальное нарушение соотношений CD4- и CD8-T-лимфоцитов имеет место при

(24)

отечно-инфильтративной форме РМЖ. В случаях развития узловой формы РМЖ прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о развитии метастазирования опухоли, является прогрессирующее снижение уровня Т-хелперов в крови при одновременном возрастании процентного содержания CD8-Т-лимфоцитов.

3. Ведущими механизмами нарушения элиминации малигнизированных клеток при различных клинических формах РМЖ являются подавление активности CD16-лимфоцитов, достигающее максимума при отечно-инфильтративной форме РМЖ, а также недостаточность процессов кислородзависимого киллинга у фагоцитирующих лейкоцитов.

4. Показатели уровня CD16-лимфоцитов, CD4- и CD8-Т-лимфоцитов, а также индекса их соотношения, показатели хемилюминесценции могут быть рекомендованы в качестве дополнительных объективных критериев прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е. В. // Маммология. – 2007. – № 1–2. – С. 23–26.
2. Баймахаева А. Н. // Матер. IX Всеросс. онкол. конгресса: сб. науч. тр. – М., 2005. – С. 166–167.
3. Головизнин М. В. // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 4–9.
4. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. – СПб., 1999. – Ч. I.
5. Кузьмина Е. Г., Ширина Т. С., Ватин О. Е. и др. // Росс. онкол. журн. – 2003. – № 2. – С. 32–36.
6. Куспаев Е. Н., Поляков В. И., Баспаева М. Б. // Матер. IX Всеросс. онкол. конгресса: сб. науч. тр. – М., 2005. – С. 139–140.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.
8. Чеснокова Н. П., Афанасьева Г. А., Герасимова М. В. // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 7. – С. 24.
9. Чеснокова Н. П., Михайлов А. В. и др. // СМУ. – 2003. – С. 511.
10. Charafe-Jauffret E., Tarpin C., Bardou V. J. // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202, № 3. – P. 265–273.
11. Salvarini C., Casali B., Salvo D. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2000. – Vol. 9. – P. 241–246.

УДК 616.342–002.44–005.1–08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

О. А. Краснов, К. С. Болотов, В. В. Павленко

МУЗ "Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского", г. Кемерово

Изучены результаты лечения 146 больных при дуоденальной язве осложненной кровотечением, которым применена активно-выжидательная тактика ведения. У 145 больных после эндоскопической остановки кровотечения и проведенной заместительной, антисекреторной терапии лосеком и некسيومом удалось добиться стойкого гемостаза из кровоточащей дуоденальной язвы и избежать экстренного оперативного вмешательства. Применение малоинвазивных методов лечения при дуоденальной язве, осложненной кровотечением, позволяет снизить процент послеоперационных осложнений и свести к минимуму процент рецидива язвенной болезни.

Ключевые слова: язвенная болезнь, дуоденальное кровотечение.

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF DUODENAL ULCERS COMPLICATED BY BLEEDING

O. A. Krasnov, K. S. Bolotov, V. V. Pavlenko

Abstract. The results of treatment of 146 patients with duodenal ulcer complicated by bleeding are investigated; these patients were observed in an active-passive manner. In 145 patients after endoscopic surgery for bleeding and antisecretory and replacement therapies with Losek and the Nexium it was possible to achieve reliable hemostasis from the bleeding duodenal ulcer and to avoid urgent surgery. Use of low-invasion methods of treatment of duodenal ulcer complicated by bleeding, allows surgeons to lower down the percent of postoperative complications and to reduce to a minimum the percent of relapses of peptic ulcer.

Key words: peptic ulcer, duodenal bleeding.

Количество больных с осложненной дуоденальной язвой не имеет тенденции к снижению [3, 4, 8]. По данным ряда авторов, количество дуоденальных язв, осложненных кровотечением,

достигает 40 % [4, 7]. В группе больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, летальность при кровотечениях достигает 20 % [4, 8, 10]. Оказание хирур-