

На правах рукописи

БАРСУКОВ

Владислав Юрьевич

**ПАТОГЕНЕЗ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

14.00.16 – патологическая физиология

14.00.14 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Саратов - 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Чеснокова Нина Павловна;
доктор медицинских наук Плохов Владимир Николаевич.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Л.З.Вельшер;
доктор медицинских наук, профессор Д.М.Пучиньян;
доктор медицинских наук, доцент Т.Н.Глухова.

Ведущая организация Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится «___» _____ 2008г.

в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава» по адресу: г.Саратов, ул. Б.Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

Автореферат разослан «___» _____ 2008г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Кодочигова А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) – тяжелая прогрессирующая, зачастую необратимая форма патологии, занимающая первое место в структуре онкологических болезней женщин (Сельчук В.Ю.и соавт., 2001; Заридзе Д.Г., 2002; Чиссов В.И., 2002; Одинцов С.В., 2004; Корженкова Г.П., Блинов Н.Н., 2005; Громов Г.Б., Шестопалова И.Г., Атрощенко Е.Р., 2007; Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al., 2004; Voccardo F., 2005).

Как известно, различают несколько клинических форм РМЖ: узловую, инфильтративную, смешанную. Наиболее часто встречаемой формой патологии является узловая форма РМЖ, составляющая до 75-80% в структуре неоплазий молочной железы (Непомнящая Е.М., 2000; Кочен Е.А., 2002; Болотина Л.В. и соавт., 2004; Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. , 2000).

Установлено, что форма роста опухоли в значительной мере характеризует степень ее агрессивности, причем, при узловой форме РМЖ (I-IIA стадии опухолевого процесса) имеется прямое показание к хирургическому лечению, когда удастся выполнить экономную органосохраняющую операцию с последующей послеоперационной лучевой терапией. При тщательном отборе больных для радикальной резекции такие схемы лечения позволяют добиться 96%-ной трехлетней выживаемости (Littlewood T.J., Bojetta E., Nortier J.W. R. et al., 2001; Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al., 2005).

Особенные трудности для клиницистов представляет диффузно-отечно-инфильтративная форма РМЖ, характеризующаяся крайне неблагоприятным клиническим течением, склонностью к бурному метастазированию (Портной С.М. и соавт., 2000; Вельшер Л.З. и соавт., 2005; Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. и соавт., 2006; Монахов А.Г., Кареев И.Д., Кирилюк Б.С. и соавт., 2007; Yager J.D., Davidson N.E., 2006).

Новейшие достижения хирургии и иммунологии расширяют возможности оперативных вмешательств при РМЖ, однако существенно не сказываются на ближайших и отдаленных результатах при развитии отечно-инфильтративной формы, а также при узловой форме РМЖ с наличием регионарных метастазов (Сарибекян Э.К. и соавт., 2001; Семиглазов В.Ф. и соавт., 2001, 2002; М.М. Наумов, 2005; Летягин В.П., Волченко А.А. , 2007; Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al., 2005).

Признавая приоритет существующих методов комплексной терапии РМЖ, необходимо отметить целесообразность разработки новых патогенетически обоснованных принципов лечения, адаптированных к характеру неопластического поражения молочной железы, а также паранеопластическим функциональным и метаболическим расстройствам.

Даже самое технически сложное и своевременное оперативное вмешательство в сочетании с консервативными методами терапии не устраняет, а нередко, усугубляет прогностически неблагоприятный фон нарушений метаболического, гормонального, иммунного и цитокинового статуса, предопределяющий последовательную стадийность опухолевого процесса: переход онкогенной трансформации клетки в стадии промоции и опухолевой прогрессии. Известно, что одной стадии инициации далеко не достаточно для развития неоплазии (Артамонова Е.В., Короткова О.В., Заботина Т.Н. и др., 2005; Артамонова Е.В., 2007).

Вышеизложенное определяет целесообразность дальнейшего изучения проблем патогенеза РМЖ, в частности, сравнительной оценки механизмов развития паранеопластических сдвигов при отечно-инфильтративной и узловой формах РМЖ. Последнее позволит разработать дополнительные патогенетически обоснованные методы коррекции прогностически неблагоприятных системных метаболических и функциональных сдвигов при неоплазии молочной железы, а также выявить наиболее чувствительные объективные критерии эффективности терапии по интегративным

показателям состояния процессов липопероксидации, активности антиоксидантной системы крови, иммунологических механизмов защиты, коагуляционного гемостаза, цитокинового статуса и экспрессии гормональных рецепторов на клетках мишенях.

Цель исследования: патогенетически обосновать новые принципы повышения эффективности неоадьювантной, адьювантной полихимиотерапии и оперативного вмешательства при отечно-инфильтративной и узловой формах рака молочной железы на основе изучения патогенеза паранеопластических расстройств в динамике заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить роль системной и локальной в зоне неоплазии активации процессов липопероксидации в механизмах дестабилизации биологических мембран, нарушениях межклеточного взаимодействия в динамике развития узловой и отечно-инфильтративной форм рака молочной железы; установить взаимосвязь характера системных паранеопластических расстройств с клинической формой заболевания и степенью распространения неоплазии.

2. Установить патогенетическую значимость недостаточности ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток крови и зоны неоплазии молочной железы в механизмах активации свободнорадикального окисления при различных клинических формах РМЖ.

3. Изучить состояние коагуляционного потенциала крови у больных с отечно-инфильтративной и узловой формами рака молочной железы в динамике распространения опухолевого процесса, установить роль активации процессов липопероксидации в механизмах расстройств прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической систем крови у

онкологических больных, характер влияния полихимио- и лучевой терапии на систему гемостаза и фибринолиза.

4. Провести сравнительную оценку клеточного состава периферической крови и интегративных показателей цитолиза при различных клинических формах РМЖ до лечения и в динамике комплексной терапии, проводимой согласно современным схемам лечения больных РМЖ.

5. Провести сравнительную оценку цитокинового и иммунного статуса по интегративным показателям активности В- и Т-систем лимфоцитов крови, а также уровню ИЛ-1, TNF- α , ГКСФ крови у больных узловой формой РМЖ без метастазов, узловой формой с метастазами и отечно-инфильтративной формой до комплексной терапии и на ее фоне. Проанализировать возможности использования мониторинга отдельных показателей иммунного статуса для оценки эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания.

6. В динамике развития и комплексной адекватной терапии узловой и отечно-инфильтративной форм РМЖ выявить закономерности цитопатогенного действия полихимио- и лучевой терапии по интегративным показателям оценки интенсивности процессов липопероксидации, антирадикальной защиты клеток, клеточного состава крови и иммунологических механизмов защиты.

7. Разработать новые принципы повышения эффективности неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии с включением в комплексное лечение мембранопротекторов, антиоксидантов, антигипоксантов, иммуномодуляторов, ингибиторов фибринолиза на основании мониторинга интегративных показателей метаболического, гормонального, иммунного статуса, коагуляционного потенциала крови в динамике заболевания.

8. Рекомендовать новые диагностические критерии оценки паранеопластических расстройств в динамике комплексной терапии и после

ее завершения у больных узловой формой РМЖ без регионарных метастазов I-IIA стадий заболевания, узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов IIВ стадии и отечно-инфильтративной формой РМЖ по показателям содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации, активности антиоксидантной системы крови (СОД, каталаза), витамина Е, уровня молекул средних масс (МСМ), а также клеточного состава периферической крови, ее коагуляционного потенциала, активности Т- и В-систем лимфоцитов.

Научная новизна

Использование комплекса клинико-лабораторных, биохимических патоморфологических, иммунологических методов исследования позволило впервые провести сравнительную оценку характера и механизмов развития паранеопластических расстройств при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ.

Впервые показано, что к общим закономерностям нарушения метаболического статуса у больных РМЖ относится локальная (в зоне неоплазии) и системная активация процессов липопероксидации, усиливающаяся при развитии локорегионарных метастазов в случаях узловой формы РМЖ и максимально выраженная при первичной отечно-инфильтративной форме заболевания.

Установлено, что ведущим патогенетическим фактором локальной и системной активации процессов свободнорадикального окисления является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы, коррелирующая со степенью распространения неоплазии и клинической формой заболевания.

Активация процессов липопероксидации, дестабилизация липидных компонентов биологических мембран, экспрессия малигнизированными

клетками онкобелков, в частности, активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов, сопровождаются выраженными нарушениями коагуляционного потенциала крови: сменой фазы гиперкоагуляции у больных узловой формой РМЖ (I-IIA стадии) гипокоагуляционными расстройствами по мере метастазирования опухоли (IIB стадия узловой формы РМЖ). Максимально выраженные гипокоагуляционные сдвиги и активация фибринолиза отмечены при первичной отечно-инфильтративной форме РМЖ.

При сравнительной оценке иммунного и цитокинового статуса у больных РМЖ отмечена выраженная иммуносупрессия со стороны В- и Т-системы лимфоцитов, НК-клеток, коррелирующая со стадией развития узловой формы РМЖ (I-IIA стадии, IIB стадия) и достигающая максимума при первичной отечно-инфильтративной форме заболевания.

Впервые установлено, что одним из механизмов системного действия опухоли на организм является усиление продукции лимфо-моноцитарными, макрофагальными элементами, а также клетками микроокружения неоплазии цитокинов с различной направленностью биологического действия: ГКСФ, ИЛ-1, $\text{TNF}\alpha$.

Практическая ценность работы

Углубление существующих представлений о характере и механизмах развития системных метаболических расстройств при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ, установление патогенетической взаимосвязи нарушений метаболического, иммунного, цитокинового статуса коагуляционного потенциала и клеточного состава периферической крови со степенью распространения неоплазии и клинической формой заболевания позволило рекомендовать новые дополнительные диагностические и прогностические критерии.

В диссертационном исследовании впервые рекомендован алгоритм диагностики паранеопластических сдвигов при узловой и отечно-инфильтративной формах заболевания в динамике патологии на фоне комплексной адекватной терапии.

Результаты диссертационного исследования свидетельствуют о том, что использование общепринятых схем лечения узловой и отечно-инфильтративной форм РМЖ, включающих полихимио-лучевую терапию, оперативное вмешательство, согласно общепринятым Российским и международным стандартам, приводит не только к эрадикации опухолевых клеток, но и к развитию системных цитотоксических эффектов, связанных с активацией процессов липопероксидации и недостаточностью антирадикальной защиты клеток различной локализации и функциональной значимости.

В качестве объективных критериев оценки прогностически - неблагоприятных паранеопластических расстройств в динамике комплексной терапии больных узловой и отечно-инфильтративной форм РМЖ рекомендован мониторинг содержания в крови промежуточных и конечных продуктов липопероксидации (МДА и ДК), МСМ, активности СОД, АСТ, АЛТ крови, уровня витамина Е, SH-групп крови, CD4-, CD3-, CD8-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, IgG, IgA, IgM, а также показателей системы гемостаза и фибринолиза.

На основе комплексного обследования и лечения больных РМЖ рекомендовано использование антигипоксантов, антиоксидантов, донаторов сульфгидрильных групп, ингибиторов протеаз, в частности, фибринолиза, мембрано- и гепатопротекторов между курсами полихимио-лучевой терапии, а также после их завершения. Последнее позволит значительно снизить системное цитотоксическое действие общепринятых методов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие РМЖ закономерно сочетается с паранеопластическими расстройствами в виде активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток, возникновения синдромов цитолиза и аутоинтоксикации, нарушения коагуляционного гемостаза, иммунного и цитокинового статуса, сдвигов клеточного состава периферической крови, коррелирующих с клинической формой РМЖ и степенью распространения неоплазии.

2. Минимальные сдвиги в виде незначительного увеличения содержания в крови и в зоне неоплазии МДА, ДК, недостаточной активности СОД, снижения уровня витамина Е, перекисной резистентности эритроцитов, увеличения активности сывороточных трансаминаз, развития гиперкоагуляции при одновременной активности фибринолиза имеют место уже до лечения при узловой форме РМЖ (I – IIa стадии заболевания, T1N0M0 и T2N0M0). По мере метастазирования опухоли (IIb стадия заболевания, T2N1M0) прогрессирующе возрастают в крови и в зоне неоплазии продукты липопероксидации, уровень МСМ, усиливаются недостаточность антирадикальной защиты клеток и развитие синдрома цитолиза, прогрессируют активация фибринолиза, гемокоагуляционные расстройства, возникают реактивные изменения со стороны клеточного состава периферической крови, усиливается иммунодефицитное состояние по В- и Т-системам лимфоцитов.

3. Первичная отечно-инфильтративная форма РМЖ (T4bN0M0) характеризуется максимально выраженными накоплением в зоне неоплазии и в крови МДА, ДК, подавлением иммунологического надзора за внутренней средой и антирадикальной защиты клеток, активацией системы фибринолиза, усиливающей инвазивность и метастазирование опухолевых клеток, резким усилением аутоинтоксикации и цитолиза, по сравнению с

узловой формой РМЖ, увеличением процента экспрессии онкорептора HER2/neu на малигнизированных клетках.

4. Комплексное лечение больных РМЖ, включающее оперативное вмешательство, полихимио- и лучевую терапию, оказывает выраженные системные цитотоксические эффекты, свидетельствующие об усугублении прогностически неблагоприятных расстройств иммунного, метаболического статуса, коагуляционного потенциала и клеточного состава крови.

5. В качестве объективных чувствительных критериев оценки характера паранеопластических изменений, степени системных цитотоксических расстройств на фоне полихимио-лучевой терапии, оперативного вмешательства целесообразно определение показателей содержания в крови МДА, ДК, МСМ, витамина Е, уровня SH-групп, активности СОД, АЛТ, АСТ, уровня IgG, IgM, IgA, субпопуляционной характеристики Т-систем лимфоцитов, клеточного состава и коагуляционного потенциала крови. Мониторинг указанных показателей целесообразен между проведением курсов полихимио- и лучевой терапии.

6. Повышение эффективности комплексного лечения больных РМЖ, может быть достигнуто за счет обязательного введения в общепринятые схемы полихимио- и лучевой терапии антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов, гепатопротекторов, липотропных препаратов, иммуномодуляторов, ингибиторов протеаз, в частности, фибринолиза, подавляющих системное цитотоксическое действие цитостатиков, антиметаболитов, ионизирующего излучения, а также стимуляторов гемопоэза, антианемических препаратов.

Апробация работы и внедрение в практику ее результатов

Материалы и положения диссертации доложены и представлены на первой, третьей, четвертой международных онкологических конференциях «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» (Санкт-

Петербург, 2004, 2006, 2007); VII конгрессе паллиативной медицины и реабилитации (Москва, 2005); сетевой конференции хирургов (Муром, 2004); XII Всероссийской научно-практической конференции (Казань, 2007); межрегионарных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы» (Саратов, 2006, 2007); межрегиональной конференции, посвященной 150-летию первого ректора Императорского Саратовского университета В.И.Разумовского (Саратов, 2007); Всероссийской конференции патофизиологов, посвященной 85-летию со дня рождения академика РАМН Г.Н.Крыжановского (Москва, 2007).

Всего 51 печатных работах, 9 из них в центральных научно-медицинских журналах, включенных в «Перечень периодических изданий, рекомендуемых ВАК РФ».

По теме диссертации защищены три рационализаторских предложения.

Разработанный в диссертации алгоритм диагностики паранеопластических сдвигов при узловой и отечно-инфильтративной формах рака молочной железы в динамике патологии на фоне комплексной адекватной терапии внедрен в практику работы хирургического отделения НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Волгоград 1 ОАО «РЖД»; онкологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-П» ОАО «РЖД»; городского онкологического диспансера г.Саратова.

Материалы диссертации, а также изданные монография, учебное пособие, утв. УМО МЗ РФ используются в учебном процессе на кафедрах факультетской хирургии и онкологии, патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава», кафедре онкологии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава».

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 324 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который включает в себя 341 отечественных и 170 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами, 36 рисунками.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена на базе кафедр патофизиологии, факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»; онкологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-II» ОАО «РЖД».

Клинический раздел работы обобщает опыт обследования и лечения 624 больных с различными стадиями рака молочной железы в период с 1997 по 2007гг. с использованием традиционных методов диагностики и терапии.

Распределение больных на три группы наблюдения проведено в соответствии с Международной классификацией рака молочной железы по системе TNM (6-е издание, 2003).

К первой группе больных с узловой формой РМЖ без метастазов (I-IIA стадии) были отнесены 208 пациенток. Во вторую группу, включившую в себя 208 человек, вошли больные с узловой формой РМЖ с метастазами (IIB стадия). Третья группа включала 208 больных с первичной отечно-инфильтративной формой заболевания. В группы обследования не входили больные с отечно-инфильтративным раком молочной железы с регионарными метастазами, с узловыми формами РМЖ с IIIA, IIIB, IV стадиями патологии, а также больные РМЖ с тяжелой сопутствующей формой патологии сердечно-сосудистой системы, дыхательных путей, эндокринной системы.

При постановке диагноза, оценке степени распространения опухолевого процесса и характера неоплазии, а также для выявления факторов риска развития неоплазии, правильного выбора тактики лечения и, наконец, в целях рандомизации обследуемых групп больных, прежде всего, использованы традиционные методы обследования: визуализация и пальпация опухоли, лимфатических узлов, маммография, УЗИ-диагностика, цитологическое и патогистологическое исследования; изучены экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестина в клетках неоплазии молочной железы.

В качестве критериев оценки прогностически неблагоприятных сдвигов метаболического статуса использовались показатели содержания в крови промежуточных и конечных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (Суплонов С.Н., Барков Э.Н., 1985) и ДК (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983), а также состояние антиоксидантной системы крови – по показателям активности СОД (Frid R., 1975) и каталазы (Conen J., Dembus D., Markey J., 1970), содержанию витамина Е (Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Г., Щербанова О.И., 1983), определяемых при помощи общепринятых спектрофотометрических и фотометрических методов исследования. Интергративным показателем оценки аутоинтоксикации являлось содержание в крови МСМ (Ковалевский А.Н., Нифантьева О.Е., 1989). О степени выраженности синдрома цитолиза судили по показателям перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) (Покровский А.А., Абраров А.А., 1964) и активности АСТ, АЛТ сыворотки крови, определяемых кинетическими методами с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Диакон-ДС».

Для оценки состояния клеточного звена иммунитета, обуславливающего в значительной мере элиминацию опухолевых клеток, изучены общее содержание в периферической крови CD3-Т-лимфоцитов, а также их субпопуляций – CD4, CD8-Т-лимфоцитов - и их соотношение,

определяемых методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва).

О состоянии антителозависимой цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам судили по уровню CD16 – NK- лимфоцитов.

Активность В-системы у раковых больных оценивали по уровню CD19- лимфоцитов, а также IgG, IgA, IgM в крови, определяемых методом радиальной иммунодиффузии по методу Манчини.

Для определения клеточного состава периферической крови использовался аппарат Sismex K 1000.

Одновременно изучены показатели хемилюминесценции лимфоцитов (ХЛ) с фагогемагглютинином, а также хемилюминесценции лейкоцитов со *St. Aureus*. Оценка состояния коагуляционного потенциала крови проведена на основе общепринятых показателей (Балуда В.П. с соавт., 1980).

Концентрацию цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (TNF- α), гранулоцитарного колониостимулирующего фактора (ГКСФ)) определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментных тест-систем, основанных на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» в соответствии с инструкцией фирмы производителя. Все показатели метаболического иммунного, цитокинового статуса, клеточного состава крови и коагуляционного потенциала изучены в динамике заболевания: до- и после комплексной терапии, адекватной характеру и особенностям неоплазии молочной железы.

Изучение рецепторного статуса опухоли (рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевых клетках), а также степени экспрессии онкопротеина HER2/neu проведено с использованием иммуногистохимических методов исследования.

Материалы исследований обработаны с помощью программы «Медстат» (пакет программ для статистической обработки результатов

медицинских и биологических наблюдений) с вычислением средней величины (М), средней ошибки средней величины (m), уровня значимости (р) по Стьюденту-Фишеру, корреляционной значимости. Проверка статистической достоверности наличия связи (закономерности) признаков выполнена путем вычисления показателей соответствия χ^2 и точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследуемого контингента больных раком молочной железы и используемые в работе традиционные принципы комплексной терапии

В целях выявления факторов риска развития РМЖ, в частности возрастного фактора, а также предшествующей или сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, характера и степени распространения неоплазии молочной железы проведен ретроспективный анализ историй болезней и результатов собственных исследований у 624 женщин.

Основную часть обследуемых пациенток I группы (62,5%) составили женщины в возрасте от 50 до 70 лет. Во II группе преимущественная часть пациенток наблюдалась в возрастном периоде 50-59 лет (44,3). В III группе больных максимальная частота встречаемости соответствовала двум возрастным периодам - 40-49 (32,4%) и 50-59 (38,7) лет.

У всех пациенток перед назначением индивидуальной схемы лечения оценивали характер сопутствующей или предшествующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Во всех трех группах больных РМЖ, предшествующими или сопутствующими заболеванию формами патологии являлся гипотиреоз, обнаруженный соответственно группам в 28,8%, 30,5% и 34,9% наблюдений. Последнее свидетельствует о том, что одним из предрасполагающих факторов развития РМЖ в России и, в частности, в городе Саратове остается

недостаточность функции щитовидной железы, отмеченная ранее в ряде исследований (З.А. Афанасьева, 2000; Е.Н. Гринева, 2004; Л.А. Ларенко, 2006).

Другим доминирующим фактором риска развития РМЖ является ожирение, отмеченное нами в 13,4% у пациенток I группы, в 15,2% - во II группе наблюдений и 20,2% - у больных III группы, свидетельствующее о возможности интенсивной конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани при участии ароматазы.

Среди пациенток I группы с сопутствующей генитальной патологией наиболее часто встречались больные с кистозными изменениями яичников (39,2%), хроническим сальпингоофоритом (29,0%), фибромиомой матки (26,8%).

Анализируя состояние репродуктивной функции, следует отметить, что в группе больных с I-IIА стадиями РМЖ, пациентки с сохраненной овариально-менструальной функцией (репродуктивный период) составили 20,1%; пациентки в пременопаузальный период и два года после менопаузы (перименопаузальный период) – 31,7%; пациентки после менопаузы (постменопаузальный период) – 48,2%.

В группе больных с IIВ стадией ракового процесса отмечены хронический сальпингоофорит – как сопутствующая форма патологии у 34,7% женщин, кистозные изменения яичников - у 25,2% пациенток и фибромиома матки - у 21,8% больных.

Наиболее частая встречаемость заболевания РМЖ в данной группе наблюдения имела место в постменопаузальном периоде (54,3%). В репродуктивном и в перименопаузальном периодах процент выявляемости РМЖ составил соответственно 20,7% и 25,0 %.

В III группе больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ, в отличие от предыдущих двух групп наблюдения, на первом месте по частоте встречаемости были фибромиома матки, выявленная у 33,3% женщин;

кистозные изменения яичников отмечены у 29,7% пациенток, хронический сальпингоофорит - у 22,5% больных.

Наиболее часто развитие отечно-инфильтративной формы РМЖ возникало в перименопаузальный (39,5%) наблюдений и постменопаузальный (48,2%) периоды. Таким образом, отечно-инфильтративная форма РМЖ встречалась у женщин в более ранние возрастные периоды.

Касаясь особенностей клинических проявлений патологии, следует отметить, что расположение опухоли в молочной железе и ее гистiotип в изучаемых группах больных были примерно одинаковыми.

Анализ 624 случаев заболеваний раком молочной железы показал, что у 43,7% больных опухоль располагалась в нижне-внутреннем квадранте, у 22,6% женщин - в верхне-внутреннем квадранте. Наименьшие показатели были характерны для нижне-наружного (13,2%), верхне-наружного (7,7%) и центрального (12,8%) квадрантов.

При морфологическом исследовании удаленных опухолей молочной железы у обследуемого контингента больных чаще всего диагностировалась инфильтрирующая протоковая форма РМЖ (78,2%). В 17,9% случаев верифицировался инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента, реже встречался дольковый РМЖ (2,2%) и особые формы (1,7%).

Наиболее частой степенью дифференцировки опухолевых клеток являлась средняя (55,1%); почти с одинаковой частотой встречались низкая (21,5%) и высокая (23,4%) степени дифференцировки малигнизированных клеток.

Характеризуя клиническую картину узловой формы РМЖ без регионарных метастазов (I-IIA стадии) необходимо остановиться на следующих моментах. При осмотре определяются симметричность расположения и форма молочных желез, состояние кожных покровов, ареолы и соска. Даже при

небольших, до 2 см, опухолях определялся симптом «морщинистости». При центральном расположении опухоли, при незначительных ее размерах возникали втяжение соска и отклонение его в сторону.

Клиническая картина у больных со IIВ стадией (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов) по характеристике опухолевого узла во многом сходна с таковой, как и у больных с I-IIА стадиями заболевания. Однако появлялись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов: наличие одиночных плотных, увеличенных, безболезненных узлов или в виде конгломератов при пальпации.

При УЗИ зон регионарного лимфооттока визуализировались измененные повышенной эхоплотности метастатические лимфоузлы.

Клинические проявления у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ характеризовались следующими особенностями: как такового опухолевого узла определить не удавалось, пальпировался участок тестоватой консистенции без четких контуров. Одновременно визуализировались отек и инфильтрация кожи - симптом «лимонной корки», кожа железы в складку собиралась с трудом за счет блокады лимфатических путей опухолевыми эмболами или сдавления опухолевым инфильтратом; отмечались различного рода деформации ткани железы, заметное на глаз втяжение кожи над опухолью - симптом «умбиликации», отечность ареолы и уплощение соска - симптом Краузе, прорастание и изъязвление кожи, втяжение и фиксация соска и т.д. В подмышечной впадине нередко определялись плотные лимфатические узлы, сливающиеся в конгломерат. Однако предметом нашего исследования являлась первичная отечно-инфильтративная форма РМЖ с отсутствием регионарных метастазов.

При УЗИ молочных желез визуализировалось утолщение сосково-ареолярного комплекса за счет инфильтрации кожи раковыми клетками; патологический очаг не лоцировался. На маммограммах кожа утолщена, ткань молочной железы неоднородной структуры.

На основе представленных выше данных комплексного обследования больных РМЖ проведено распределение их на три группы наблюдения в целях изучения характера и патогенеза паранеопластических расстройств.

Сравнительная оценка паранеопластических расстройств в трех указанных группах наблюдения позволила выявить общую закономерность метаболических сдвигов в виде активации процессов липопероксидации и недостаточности антирадикальной защиты клеток, не зависящих от клинических форм РМЖ.

Как оказалось, у больных с узловой формой РМЖ без метастазов (I-IIA стадии заболевания) еще до терапии отмечалось избыточное накопление в крови ДК и МДА, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Активация процессов липопероксидации усиливалась спустя сутки после оперативного вмешательства и несколько снижалась на 14-е сутки после операции. Однако при этом уровень ДК и МДА не достигал показателей контроля (табл. 1).

Целью последующих исследований было установление патогенетической взаимосвязи между степенью интенсификации процессов липопероксидации и распространением неоплазии у больных узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (IIВ стадия).

Как оказалось, развитие регионарного метастазирования сочеталось с прогрессирующим увеличением содержания в крови ДК и МДА не только по сравнению с таковыми показателями контрольной группы, но и по отношению к таковым показателям больных первой группы (табл. 2).

Стабильная интенсификация процессов липопероксидации имела место спустя первые сутки после завершения трех курсов полихимиотерапии (II группа наблюдения). Лишь спустя 14 дней после завершения неoadъювантной терапии отмечены позитивные метаболические сдвиги, коррелирующие с положительной клинической динамикой опухолевого процесса. Однако полной нормализации изученных паранеопластических метаболических расстройств не возникало (табл. 2).

Таблица 1

Показатели состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови у больных узловой формой РМЖ без метастазов (I группа, I-IIa стадия) в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			До лечения			1 сутки после операции			14 сутки после операции		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
ПРЭ (% гемолиз. эр.)	30	1,37±0,024	30	2,12±0,031	P<0,001	30	2,03±0,052	P<0,001 P1>0,1	30	1,45±0,043	P>0,1 P1<0,001
МДА в крови (нмоль/мл)	30	2,94±0,112	30	3,87±0,041	P<0,001	30	4,23±0,061	P<0,001 P1<0,001	30	3,43±0,132	P<0,01 P1<0,01
ДК в крови (ед/мл)	30	1,40±0,151	30	3,65±0,061	P<0,001	30	4,26±0,073	P<0,001 P1<0,001	30	2,67±0,192	P<0,001 P1<0,001
СОД в цельной крови (Ед/мл)	30	429,0±18,3 1	30	328,7±16,62	P<0,001	30	375,2±14,34	P<0,05 P1<0,05	30	384,9±11,87	P<0,05 P1<0,01
Витамин Е в сыворотке крови (Ед.опт.плотности)	30	22,1±0,41	30	12,7±0,19	P<0,001	30	14,2±0,26	P<0,001 P1<0,001	30	16,1±0,21	P<0,001 P1<0,001
Каталаза эритроцитов (мк Е /1л эр.)	30	5,05±0,171	30	5,46±0,131	P>0,05	30	5,39±0,112	P>0,05 P1>0,1	30	5,42±0,141	P>0,1 P1>0,5

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).

Таблица 2

Показатели состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови у больных узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (II группа, IIВ стадия) в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			До лечения			1 сутки после НПХТ			14 сутки после НПХТ		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
ПРЭ (% гемолиз. эр.)	30	1,37±0,024	30	3,32±0,037	P<0,001 P2<0,001	30	3,89±0,051	P<0,001 P1<0,001	30	3,42±0,039	P<0,001 P1>0,1
МДА в крови (нмоль/мл)	30	2,94±0,112	30	5,12±0,121	P<0,001 P2<0,001	30	4,97±0,072	P<0,001 P1>0,5	30	3,58±0,132	P<0,001 P1<0,001
ДК в крови (ед/мл)	30	1,40±0,152	30	4,76±0,021	P<0,001 P2<0,001	30	4,59±0,097	P<0,001 P1>0,1	30	2,63±0,019	P<0,001 P1<0,001
СОД в цельной крови (Ед/мл)	30	429,0±18,31	30	285,6±13,12	P<0,001 P2<0,05	30	249,7±11,24	P<0,001 P1<0,05	30	355,7±13,52	P<0,001 P1<0,01
Витамин Е в сыворотке крови (Ед.опт.плотности)	30	22,1±0,41	30	8,3±0,52	P<0,001 P2<0,001	30	6,2±0,17	P<0,001 P1<0,001	30	11,3±0,74	P<0,001 P1<0,01
Каталаза эритроцитов (мк Е /1л эр.)	30	5,05±0,171	30	5,39±0,142	P>0,1 P2>0,5	30	5,26±0,085	P>0,5 P1>0,5	30	5,34±0,181	P>0,5 P1>0,5

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 I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар).

Выраженная интенсификация ПОЛ, прогрессирующее возрастание в крови ДК, МДА отмечены и после проведения всех последующих этапов комплексной терапии больных узловой формой РМЖ (IIВ стадия): оперативного вмешательства, лучевой терапии, адъювантной полихимиотерапии (табл. 3).

Последующие наблюдения паранеопластических метаболических сдвигов были проведены у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ. В настоящее время отечно-инфильтративная форма РМЖ входит в понятие местно-распространенного рака, объединяющего стадии T0-3N2-3M0, T3N1M0 и T4N0-3M0 в соответствии с обширностью поражения ткани и распространенностью метастазирования (Лактионов К.П., Беришвили А.И., 2006).

Как показали результаты исследований, интенсивность процессов липопероксидации достигала максимума при отечно-инфильтративной форме РМЖ, о чем свидетельствовало чрезмерное накопление в крови промежуточных продуктов ПОЛ уже до лечения по сравнению с таковыми показателями при узловой форме РМЖ (I-IIА стадия и IIВ стадия). Аналогичные метаболические сдвиги в исследуемой группе больных отмечены спустя сутки после трех курсов неоадъювантной полихимиотерапии, а спустя 14 дней после химиотерапии возникало некоторое снижение содержания ДК и МДА в крови по сравнению с показателями предыдущего периода, не достигающее параметров нормы (табл. 4).

Целью дальнейших исследований явилось изучение состояния липопероксидации у больных с отечно-инфильтративным РМЖ спустя сутки после каждого из последующих этапов лечения: после предоперационной лучевой терапии, после операции и после АПХТ. В процессе адекватной терапии больных отечно-инфильтративной формой РМЖ имела место стабильная активация процессов липопероксидации (табл. 5).

Таблица 3

Показатели состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови у больных узловым РМЖ с регионарными метастазами (II группа, IIВ стадия) в динамике последующих этапов комплексного лечения

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			1 сутки после операции			1 сутки после лучевой терапии			1 сутки после АПХТ		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
ПРЭ (% гемолиз. эр.)	30	1,37±0,024	30	4,15±0,075	P<0,001 P1<0,001	30	5,23±0,059	P<0,001 P1<0,001	30	5,97±0,068	P<0,001 P1<0,001
МДА в крови (нмоль/мл)	30	2,94±0,112	30	5,26±0,135	P<0,001 P1>0,5	30	6,15±0,229	P<0,001 P1<0,001	30	7,26±0,314	P<0,001 P1<0,001
ДК в крови (ед/мл)	30	1,40±0,152	30	4,57±0,305	P<0,001 P1>0,5	30	5,98±0,264	P<0,001 P1<0,001	30	7,13±0,278	P<0,001 P1<0,001
СОД в цельной крови (Ед/мл)	30	429,0±18,31	30	382,6±14,11	P<0,05 P1<0,001	30	359,2±15,56	P<0,001 P1<0,001	30	341,7±11,28	P<0,001 P1<0,01
Витамин Е в сыворотке крови (Ед.опт.плотности)	30	22,1±0,41	30	9,6±0,14	P<0,001 P1<0,05	30	8,5±0,16	P<0,001 P1>0,5	30	7,1±0,24	P<0,001 P1>0,05
Каталаза эритроцитов (мк Е /1л эр.)	30	5,05±0,171	30	4,98±0,295	P>0,5 P1>0,5	30	5,28±0,224	P>0,5 P1>0,5	30	5,33±0,245	P>0,5 P1>0,5

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).

Таблица 4

Показатели состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа) в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			До лечения			1 сутки после НПХТ			14 сутки после НПХТ		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
ПРЭ (% гемолиз. эр.)	30	1,37±0,024	30	4,51±0,137	P<0,001 P2<0,001	30	4,93±0,261	P<0,001 P1>0,1	30	4,71±0,217	P<0,001 P1>0,1
МДА в крови (нмоль/мл)	30	2,94±0,112	30	6,51±0,261	P<0,001 P2<0,001	30	6,99±0,272	P<0,001 P1>0,1	30	4,72±0,081	P<0,001 P1<0,001
ДК в крови (ед/мл)	30	1,40±0,152	30	5,85±0,143	P<0,001 P2<0,001	30	6,35±0,175	P<0,001 P1<0,05	30	3,25±0,123	P<0,001 P1<0,001
СОД в цельной крови (Ед/мл)	30	429,0±18,3 1	30	243,9±9,17	P<0,001 P2<0,001	30	215,3±6,11	P<0,001 P1<0,05	30	321,9±14,5	P<0,001 P1<0,001
Витамин Е в сыворотке крови (Ед.опт.плотности)	30	22,1±0,41	30	5,5±0,09	P<0,001 P2<0,001	30	5,8±0,27	P<0,001 P1>0,1	30	8,1±0,23	P<0,001 P1<0,001
Каталаза эритроцитов (мк Е /л эр.)	30	5,05±0,171	30	5,32±0,142	P>0,1 P2>0,1	30	5,12±0,215	P>0,5 P1>0,1	30	5,44±0,012	P>0,1 P1>0,1

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 I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар).

Во всех трех группах наблюдения и лечения больных с узловой и отечно-инфильтративной формами РМЖ отмечена патогенетическая взаимосвязь между активацией процессов липопероксидации, развитием синдрома цитолиза и степенью аутоинтоксикации. Об этом свидетельствует обнаруженная положительная корреляция высокой степени между избыточным накоплением в крови ДК и МДА, с одной стороны, и возрастанием активности сывороточных трансаминаз, МСМ, процента гемолиза эритроцитов – с другой.

Касаясь механизмов развития системных паранеопластических расстройств, в частности, активации процессов липопероксидации при различных клинических формах РМЖ, необходимо прежде всего отметить недостаточность ферментного и неферментного звеньев АОС крови, обнаруживающая патогенетическую взаимосвязь со степенью распространения неоплазии и клинической формой РМЖ.

Так, при сравнительной оценке состояния системной антирадикальной защиты клеток в трех группах наблюдения в момент поступления в стационар выявлена общая закономерность. Последняя характеризовалась снижением активности СОД крови и уровня витамина Е в крови.

Между тем подавление активности СОД и снижение уровня витамина Е в первой группе наблюдения с узловой формой РМЖ прогрессировали по мере развития метастазов (IIВ стадия) и достигали критически низкого уровня при отечно-инфильтративной форме РМЖ уже в момент поступления в стационар, то есть до проведения цитостатической терапии (табл. 1,2,3,4,5).

После радикального оперативного вмешательства при узловой форме РМЖ (I-IIА стадия) возникало постепенное восстановление антирадикальной защиты. Однако в следующем периоде наблюдения (14 суток после операции) не происходило полной нормализации содержания витамина Е и активности СОД крови (табл. 1).

Таблица 5

**Показатели состояния процессов липопероксидации у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа)
в динамике наблюдений**

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			1 сутки после лучевой терапии			1 сутки после операции			1 сутки после АПХТ		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
ПРЭ (% гемолиз. эр.)	30	1,37±0,024	30	5,82±0,275	P<0,001 P1<0,001	30	5,67±0,128	P<0,001 P1<0,001	30	6,89±0,345	P<0,001 P1<0,001
МДА в крови (нмоль/мл)	30	2,94±0,112	30	7,64±0,156	P<0,001 P1<0,01	30	7,95±0,264	P<0,001 P1>0,5	30	8,85±0,247	P<0,001 P1<0,01
ДК в крови (ед/мл)	30	1,40±0,152	30	6,34±0,167	P<0,001 P1<0,05	30	6,86±0,198	P<0,001 P1<0,001	30	7,24±0,354	P<0,001 P1<0,001
СОД в цельной крови (Ед/мл)	30	429±18,3	30	239,4±17,52	P<0,001 P1>0,5	30	242,7±18,44	P<0,001 P1>0,5	30	212,6±13,45	P<0,001 P1>0,1
Витамин Е в сыворотке крови (Ед.опт.плотности)	30	22,1±0,41	30	5,3±0,23	P<0,001 P1>0,1	30	5,7±0,26	P<0,001 P1>0,1	30	5,2±0,22	P<0,001 P1>0,5
Каталаза эритроцитов (мк Е /л эр.)	30	5,05±0,171	30	4,83±0,232	P>0,1 P1>0,1	30	5,17±0,288	P>0,5 P1>0,5	30	5,37±0,341	P>0,1 P1>0,5

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).

В последующих наблюдениях больных узловой формой РМЖ (IIВ стадия) и отечно-инфильтративной формой заболевания представлялось целесообразным выявить степень цитотоксичности неoadъювантной, адъювантной полихимиотерапии, а также эффект воздействия оперативного вмешательства на ферментное звено антиоксидантной системы крови и уровень витамина Е – ловушки свободных радикалов.

Как оказалось, в группе больных узловой формой РМЖ (IIВ стадия) уровень активности СОД во всех наблюдениях: после НПХТ, операции, лучевой терапии, АПХТ был значительно ниже показателей контроля (табл. 2, 3).

В то же время уровень витамина Е катастрофически снижался после НПХТ и АПХТ, а также после лучевой терапии, оставаясь значительно ниже показателей нормы на всех этапах адекватной комплексной терапии больных с узловой формой РМЖ (IIВ стадия) (табл. 2,3).

Отечно-инфильтративная форма РМЖ характеризовалась критически низким уровнем витамина Е и активности СОД крови уже до лечения. Указанные показатели оставались значительно ниже контрольных величин на протяжении всех этапов адекватной терапии: после НПХТ, лучевой терапии, операции, АПХТ. Тем не менее, минимальная активность СОД отмечена спустя сутки после НПХТ и АПХТ, уровень витамина Е достигал минимальных величин после АПХТ (табл. 4,5).

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что при всех трех изученных клинических формах РМЖ имела место системная недостаточность антирадикальной защиты клеток, усугубляющаяся на фоне НПХТ, АПХТ, лучевой терапии. В связи с этим очевидна необходимость совершенствования методов комплексной терапии онкологических больных с включением препаратов с выраженными свойствами антиоксидантов, в частности, использование препаратов СОД, донаторов SH групп и других антиоксидантов, увеличение суточной дозы

витамина Е, особенно в период неоадьювантной, адьювантной, лучевой терапии.

Применяемые в настоящее время в качестве антиоксидантов при лечении РМЖ препараты, в частности, витамины аевит, компливит в средних терапевтических дозах оказываются недостаточно эффективными.

Целью последующих исследований явилось изучение состояния процессов липопероксидации в зоне неоплазии и в соседних немалигнизированных тканях молочной железы, а также установление патогенетической взаимосвязи между недостаточностью антирадикальной защиты клеток и степенью экспрессии в малигнизированной ткани рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкорепцептора HER2/neu.

Как показали результаты проведенных наблюдений в группе пациенток с узловой формой РМЖ (I-IIA стадии), в зоне неоплазии молочной железы было увеличено содержание промежуточных и конечных продуктов липопероксидации: ДК ($P < 0,001$) и МДА ($P < 0,001$) по сравнению с таковыми показателями в соседних тканях железы – зоне видимого отсутствия малигнизированных клеток. Ведущим патогенетическим фактором избыточного накопления продуктов липопероксидации в малигнизированной ткани железы являлись недостаточность активности СОД ($P < 0,01$), снижение уровня витамина Е ($P < 0,001$). Косвенным показателем дефицита механизмов антирадикальной защиты клеток явилось снижение содержания общих SH-групп в зоне неоплазии ($P < 0,001$).

Локальная активация процессов липопероксидации в малигнизированной ткани железы сочеталась и с накоплением МСМ – интегративного показателя аутоинтоксикации ($P < 0,001$).

При изучении рецепторного статуса в зоне неоплазии в указанной группе больных РМЖ (I-IIA стадии) из 20 обследованных человек у 3 (15%) было отмечена экспрессия рецепторов эстрогенов (+++) и рецепторов прогестерона (+++); у одной пациентки (5%) выявлены наличие

эстрогеновых рецепторов (+++) и отсутствие рецепторов прогестерона (---). Ни в одном из наблюдений не выявлено экспрессии рецепторов HER2/neu.

Последующие наблюдения были проведены в группе больных узловой формой РМЖ с наличием локорегионарных метастазов (IIВ стадия). Как оказалось, в этой группе наблюдения в зоне неоплазии отмечено увеличение уровня ДК ($P<0,05$) и МДА ($P<0,001$) по отношению к таковым показателям немалигнизированной ткани железы. В то же время имело место снижение активности СОД ($P<0,001$), уровня витамина Е ($P<0,001$), SH-групп ($P<0,001$), увеличение содержания МСМ ($P<0,001$) в малигнизированной ткани.

Таким образом, выявленный нами факт активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антирадикальной защиты клеток в зоне неоплазии при узловой форме РМЖ является закономерным процессом, прогрессирующим по мере метастазирования опухолевых клеток.

Изучение характера экспрессии рецепторов в зоне неоплазии в данной группе наблюдения свидетельствовало о том, что из 20 наблюдаемых пациенток лишь у 3 (15%) из них имело место наличие рецепторов эстрогенов (+++), рецепторов прогестерона (+++). Экспрессия HER2/neu отмечена у 2 (10%) пациенток.

Сравнительная оценка состояния процессов липопероксидации у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ еще раз подтвердила факт патогенетической значимости активации процессов липопероксидации в механизмах онкогенной трансформации клеток и опухолевой прогрессии.

Как известно, отечно-инфильтративная форма РМЖ характеризуется крайне агрессивным течением, низким процентом безрецидивного течения, высоким процентом летальности.

Как оказалось, в указанной группе наблюдения в эпицентре неоплазии имело место резкое увеличение содержания продуктов липопероксидации на фоне недостаточной активности СОД ($P<0,001$), падения уровня витамина Е

($P < 0,001$) и SH- групп ($P < 0,001$), увеличения содержания МСМ ($P < 0,001$), причем, уровень продуктов липопероксидации и подавление активности СОД были максимально выражены по сравнению с таковыми показателями больных узловой формой РМЖ (I-IIA и IIВ стадиями).

При изучении рецепторного статуса у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ в зоне неоплазии экспрессия HER2/neu – отмечена у 5 (25%) человек из 20 наблюдений, экспрессия рецепторов эстрогенов не обнаружена, а рецепторов прогестерона (++) - у одной пациентки (5%).

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие заключения:

1. В зоне неоплазии, независимо от клинической формы РМЖ (узловой или отечно-инфильтративной), возникают активация процессов липопероксидации и недостаточность антирадикальной защиты клеток, прогрессирующие по мере метастазирования опухоли.

2. Обнаружен определенный параллелизм между интенсификацией свободно-радикального окисления и степенью экспрессии рецепторов HER2/neu при отечно-инфильтративной форме РМЖ.

3. Избыточное накопление продуктов липопероксидации в зоне неоплазии индуцирует эпигеномные механизмы нарушения межклеточного взаимодействия, обусловленные разрушением липидных компонентов биологических мембран.

Немаловажное значение в развитии опухолевой прогрессии играет иммуносупрессия. Последняя, с одной стороны, может предшествовать опухолевому процессу и явиться одним из факторов последовательной смены стадии онкогенной трансформации той или иной клетки в стадию промоции (Артамонова Е.В., Короткова О.В., Заботина Т.Н. и соавт., 2005; Шардаков В.И., 2006; Артамонова Е.В., 2007).

Значительную роль в индуцированной иммуносупрессии у больных РМЖ играет использование цитостатиков, антиметаболитов, лучевой терапии, да и сами факты диагностирования неоплазии и оперативного вмешательства являются мощными стрессорными раздражителями для организма.

Вышеизложенное определило целесообразность изучения состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета при различных клинических формах РМЖ: узловой и отечно-инфильтративной, а также оценки влияния всех этапов «адекватной» комплексной терапии заболевания, соответствующей характеру и степени распространения неоплазии.

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить общие закономерности и определенные особенности сдвигов иммунного статуса, коррелирующие с клинической формой и степенью распространения РМЖ.

Так, при узловой форме РМЖ (I-IIA стадии) имели место недостаточность содержания в крови CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, возрастание уровня CD8-Т-лимфоцитов, снижение соотношения CD4/CD8-Т-лимфоцитов. Одновременно отмечалось снижение индексов хемилюминесценции лимфоцитов с ФГА и лейкоцитов с *St.aureus* (табл.6).

Определенные сдвиги претерпевала антителопродуцирующая способность В-лимфоцитов, о чем свидетельствовало снижение содержания в крови уровня иммуноглобулинов всех классов: IgG, IgA, IgM (табл.6).

По мере метастазирования опухоли у больных узловой формой РМЖ (IIВ стадия) отмечалось прогрессирование иммунодефицитного состояния. Уже в момент поступления в стационар и до проведения НПХТ имело место формирование более выраженной иммуносупрессии по В- и Т-системам лимфоцитов: уровни CD3-, CD4-Т-лимфоцитов, IgG, IgA, IgM снижались по сравнению с таковыми показателями при узловой форме РМЖ без метастазов. Одновременно резко падало и количество НК-клеток.

Таблица 6

Характер изменения показателей иммунитета у больных узловой формой РМЖ без регионарных метастазов (I группа, I-IIA стадии), узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (II группа, IIB стадии) и отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа)

Группы наблюдения Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			I группа (I-IIA стадии)			II группа (IIB стадии)			III группа		
			До лечения			До лечения			До лечения		
	n	M $\pm$ m	n	M $\pm$ m	P	n	M $\pm$ m	P	n	M $\pm$ m	P
CD3 (%)	34	69,71 $\pm$ 2,18	34	58,31 $\pm$ 2,11	P<0,001	34	49,32 $\pm$ 1,19	P<0,001 P2<0,001	34	45,12 $\pm$ 1,21	P<0,001 P2<0,001
CD4 (%)	34	41,12 $\pm$ 2,41	34	31,02 $\pm$ 1,51	P<0,001	34	25,75 $\pm$ 1,91	P<0,001 P2<0,05	34	20,56 $\pm$ 1,54	P<0,001 P2<0,001
CD8 (%)	34	23,31 $\pm$ 0,89	34	26,41 $\pm$ 0,53	P<0,01	34	28,01 $\pm$ 0,33	P<0,001 P2<0,05	34	29,41 $\pm$ 0,54	P<0,001 P2<0,001
CD4/CD8	34	1,76 $\pm$ 0,021	34	1,17 $\pm$ 0,024	P<0,001	34	0,92 $\pm$ 0,012	P<0,001 P2<0,001	34	0,71 $\pm$ 0,033	P<0,001 P2<0,001
CD16 (%)	34	18,32 $\pm$ 0,66	34	15,84 $\pm$ 0,45	P<0,01	34	14,89 $\pm$ 0,32	P<0,001 P2>0,05	34	12,96 $\pm$ 0,51	P<0,001 P2<0,001
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	34	1,47 $\pm$ 0,075	34	1,23 $\pm$ 0,062	P<0,05	34	0,99 $\pm$ 0,063	P<0,001 P2<0,01	34	0,75 $\pm$ 0,054	P<0,001 P2<0,001
ХЛ лейкоцитов с St. aureus	34	558 $\pm$ 19,2	34	475 $\pm$ 16,3	P<0,01	34	423 $\pm$ 11,2	P<0,001 P2<0,05	34	391 $\pm$ 9,2	P<0,001 P2<0,001
IgG (г/л)	34	15,75 $\pm$ 0,212	34	14,91 $\pm$ 0,231	P<0,01	34	11,91 $\pm$ 0,137	P<0,001 P2<0,001	34	9,85 $\pm$ 0,187	P<0,001 P2<0,001
IgA (г/л)	34	3,26 $\pm$ 0,012	34	2,95 $\pm$ 0,023	P<0,001	34	2,73 $\pm$ 0,021	P<0,001 P2<0,001	34	1,95 $\pm$ 0,026	P<0,001 P2<0,001
IgM (г/л)	34	1,73 $\pm$ 0,015	34	1,54 $\pm$ 0,021	P<0,001	34	1,32 $\pm$ 0,023	P<0,001 P2<0,001	34	0,98 $\pm$ 0,013	P<0,001 P2<0,001
CD19 (%)	34	20,03 $\pm$ 1,051	34	18,15 $\pm$ 1,224	P>0,05	34	17,72 $\pm$ 1,226	P>0,05 P2>0,05	34	14,72 $\pm$ 1,025	P<0,001 P2<0,05

Примечание:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P2 -рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар).

Развитие первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ имело место на фоне максимально выраженного в трех группах сравнения иммунодефицита по В-системе, Т-системе лимфоцитов, уровню NK-клеток.

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о важной роли иммуносупрессии в нарушениях элиминации опухолевых клеток, в развитии промоции и метастазирования при РМЖ. Аналогичные данные получены у больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями молочной железы (Селезнева Т.Д., 2006).

Целью последующих клинических наблюдений явилось изучение состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета в динамике узловой формы РМЖ (I-IIA, IIB стадия с регионарными метастазами) и отечно-инфильтративной на фоне проведения каждого из последующих адекватных этапов комплексного лечения.

Как оказалось, даже спустя 14 суток после оперативного вмешательства при узловой форме РМЖ (I-IIA стадия) не возникало полной нормализации гуморального звена иммунитета, в то время как уровень CD3-Т-лимфоцитов ($P > 0,05$), CD4-Т-лимфоцитов ($P > 0,05$), а также NK-клеток нормализовался ($P > 0,05$). Последнее убедительно свидетельствует о важной роли клеточного звена иммунитета в обеспечении противоопухолевой защиты, его мобилизации в момент онкогенной трансформации и промоции опухолевых клеток и нормализации активности при элиминации опухоли после оперативного вмешательства.

В группе больных узловой формой РМЖ (IIB стадия) исследования иммунного статуса осуществлены после НПХТ, операции, лучевой терапии и АПХТ.

Аналогичные наблюдения иммунного статуса проведены и в группе больных с отечно-инфильтративной формой без метастазов после

соответствующих этапов терапии: НПХТ, лучевой терапии, оперативного вмешательства, АПХТ.

Как оказалось, независимо от последовательности этапов лечения при узловой (ПВ стадия) и отечно-инфильтративной формах РМЖ на протяжении всего периода лечения сохраняется иммунодефицитное состояние по Т-, В-системам лимфоцитов, уровню NK-клеток.

Полихимиотерапия по ряду показателей оказывает более выраженное цитотоксическое действие на лимфоидную ткань, чем лучевая терапия.

Анализируя в целом результаты проведенных исследований относительно характера изменения иммунного статуса у больных РМЖ различными клиническими формами, можно сделать следующие заключения:

1.Последовательная смена стадий канцерогенеза: онкогенной трансформации, промоции клеток и метастазирования - коррелирует с недостаточностью В-, Т-системы лимфоцитов и NK-клеток, причем, стадия метастазирования сочетается с прогрессирующим иммунодефицитным состоянием.

2.Использование существующих принципов полихимио-, и лучевой терапии усугубляет исходный иммунодефицит, свойственный различным клиническим формам РМЖ, и соответственно создает более благоприятные условия для промоции и метастазирования вновь образующихся малигнизированных клеток, не подвергшихся эрадикации при использовании традиционных методов терапии.

3.Существующая система использования иммуномодуляторов у онкологических больных требует серьезного пересмотра и совершенствования, в частности, интенсивного использования наряду с иммунокорригирующей терапией антиоксидантов и мембранопротекторов. Последнее, безусловно, повысит эффективность комплексного лечения больных РМЖ.

Обнаруженный нами факт иммуносупрессии В-системы лимфоцитов, CD3-, CD4-T-лимфоцитов, NK-лимфоцитов свидетельствует не только о диспропорции, но и нарушениях межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани. При этом, не исключается возможность изменений продукции цитокинов лимфоидными клетками, а также стромальными фибробластами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, находящимися как в зоне малигнизации, так и в участках перифокальной воспалительной реакции.

В целях изучения роли нарушений цитокинового статуса в патогенезе паранеопластических расстройств при РМЖ проведена сравнительная оценка содержания в крови ИЛ-1, TNF- α и ГКСФ у больных с узловой и отечно-инфильтративной формами патологии.

Как показали результаты проведенных наблюдений, общей закономерностью расстройств баланса изученных цитокинов является возрастание их уровня в крови в момент поступления в стационар, то есть до лечения.

Отмечено также, что наименьшее возрастание содержания в крови ИЛ-1 ($P < 0,001$), TNF- α ($P < 0,001$), ГКСФ ($P < 0,001$) имеет место при узловой форме РМЖ без метастазов (I-IIA стадия); максимальное – при отечно-инфильтративной форме заболевания (рис.1,2,3).

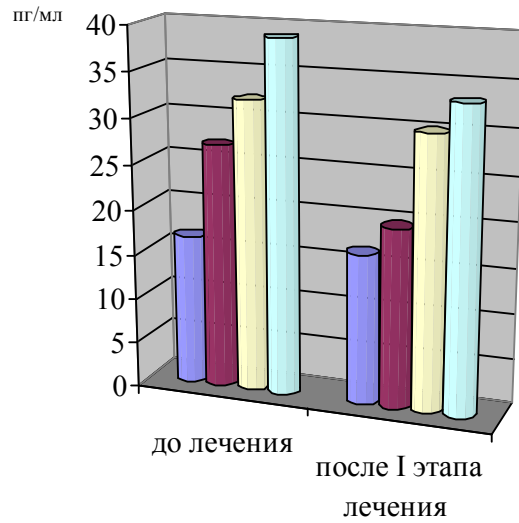


Рис.1 Уровень ИЛ-1 в исследуемых группах больных в динамике наблюдений

- контрольная группа
- I группа (I этап лечения - операция)
- II группа (I этап лечения - НПХТ)
- III группа (I этап лечения - НПХТ)

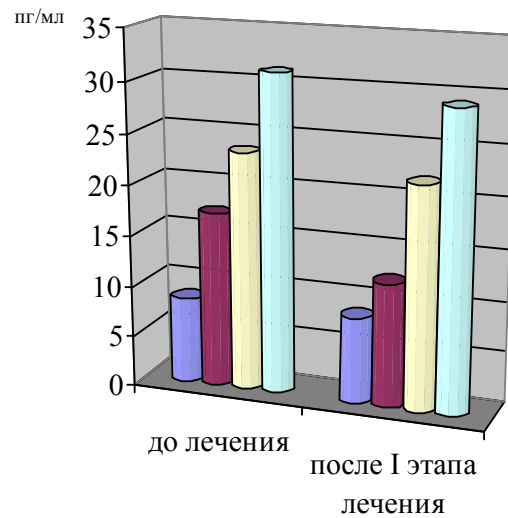


Рис.2 Уровень TNF-α в исследуемых группах больных в динамике наблюдений

- контрольная группа
- I группа (I этап лечения - операция)
- II группа (I этап лечения - НПХТ)
- III группа (I этап лечения - химиолучевая терапия)

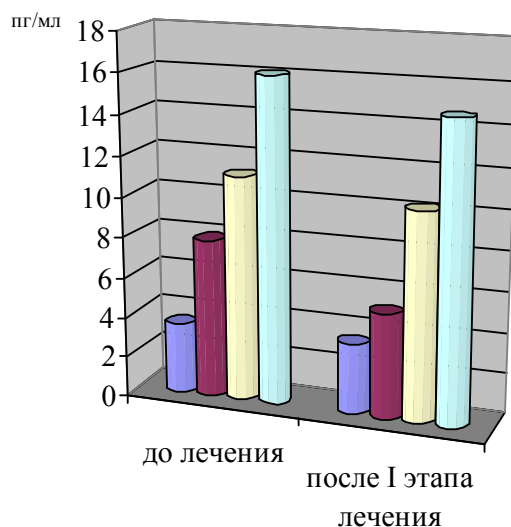


Рис.3 Уровень ГКСФ в исследуемых группах больных в динамике наблюдений

- контрольная группа
- I группа (I этап лечения - операция)
- II группа (I этап лечения - НПХТ)
- III группа (I этап лечения - химиолучевая терапия)

И, наконец, процесс метастазирования при узловой форме РМЖ (IIВ стадия) сочетался с прогрессирующим возрастанием уровня всех изучаемых цитокинов по сравнению с аналогичными показателями больных узловой формой РМЖ без метастазов (I-IIА стадии).

Обращает на себя внимание тот факт, что радикальное оперативное вмешательство у больных с узловой формой РМЖ (I-IIА стадии) сопровождается некоторым снижением содержания в крови ИЛ-1 ($P < 0,001$), TNF- α ($P < 0,001$), ГКСФ ($P < 0,001$), однако не достигающим показателей нормы.

После проведения адекватной НПХТ, до оперативного вмешательства, у больных с узловой формой РМЖ (IIВ стадия) и отечно-инфильтративной формой РМЖ уровень указанных цитокинов в крови оставался стабильно высоким ($P < 0,001$).

Одним из тяжелых осложнений онкологических заболеваний, как и многих других форм патологии, является ДВС-синдром, характеризующийся опасными для жизни геморрагиями, диффузными и локальными

тромбозами, нарушением васкуляризации, оксигенации и трофики различных органов и тканей (Балуда В.П. и соавт., 1992; Баркаган З.С., 2000; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2001).

Изучение состояния коагуляционного потенциала крови у больных с различными формами РМЖ, проведенное в данной работе, предопределялось и тем фактом, что малигнизированные клетки интенсивно экспрессируют катепсин Д и активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов. Последние, в свою очередь, играют не только важную роль в регуляции фибринолитической системы, но и в повышении инвазивности опухолевых клеток и развитии процессов метастазирования (Макацария А.Д., 2001; Копнин Б.П., 2006).

Результаты проведенных нами исследований убедительно свидетельствуют о том, что одним из закономерных паранеопластических расстройств, свойственных узловой и отечно-инфильтративной формам РМЖ, является нарушение коагуляционного потенциала крови.

Как оказалось, при узловой форме РМЖ (I-IIA стадии) возникают гиперкоагуляционные сдвиги при одновременной активации системы фибринолиза уже в момент поступления в стационар, то есть до лечения. Оперативное вмешательство в этой группе больных не обеспечивает нормализации активности прокоагулянтной, антикоагулянтной, фибринолитической систем (табл.7).

Обращает на себя внимание тот факт, что по мере метастазирования неоплазии у больных узловой формой РМЖ (IIB стадия) гиперкоагуляционные сдвиги сменяются гипокоагуляционными расстройствами на фоне прогрессирующей активации системы фибринолиза (табл.7).

И, наконец, развитие самой агрессивной по характеру клинического течения неоплазии – отечно-инфильтративной формы РМЖ - происходит на

Таблица 7

Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у больных узловой формой РМЖ без регионарных метастазов (I группа, I-IIA стадии), узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (II группа, IIB стадии) и отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа)

Группы наблюдения Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			I группа (I-IIA стадии)			II группа (IIB стадии)			III группа		
			До лечения			До лечения			До лечения		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
Протромбиновое время (в сек.)	30	16,5±0,15	30	11,3±0,11	P<0,001	30	18,9±0,18	P<0,001 P2<0,001	30	23,1±0,12	P<0,001 P2<0,001
Протромбиновый индекс (%)	30	100,5±4,89	30	123,3±3,56	P<0,001	30	87,6±1,97	P<0,05 P2<0,001	30	76,9±1,84	P<0,001 P2<0,001
Протромбиновое отношение	30	0,9±0,06	30	0,5±0,01	P<0,001	30	1,1±0,04	P<0,01 P2<0,001	30	1,4±0,01	P<0,001 P2<0,001
АЧТВ (в сек.)	30	31,2±1,01	30	19,6±1,04	P<0,001	30	38,3±1,09	P<0,001 P2<0,001	30	42,4±1,04	P<0,001 P2<0,001
Тромбиновое время (в сек.)	30	16,3±0,27	30	16,6±0,32	P>0,1	30	19,7±0,34	P<0,001 P2<0,001	30	22,7±0,24	P<0,001 P2<0,001
Фибриноген (г/л)	30	3,1±0,15	30	5,1±0,07	P<0,001	30	5,8±0,06	P<0,001 P2<0,001	30	6,2±0,18	P<0,001 P2<0,001
Фибринолиз (мин.)	30	9,1±0,28	30	7,2±0,08	P<0,001	30	6,7±0,05	P<0,001 P2<0,001	30	3,2±0,15	P<0,001 P2<0,001

Примечание:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P2 -рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар).

фоне максимально выраженной активации системы фибринолиза и более выраженных по сравнению с другими клиническими формами РМЖ (узловая форма I-IIA – IIB стадии) гипокоагуляционных сдвигов (табл.7).

Как обнаружено далее, прогрессирующая гипокоагуляция и активация системы фибринолиза имели место после завершения всех курсов НПХТ, оперативного вмешательства, лучевой терапии и АПХТ у больных с узловой формой РМЖ (IIB стадия). Аналогичные, но максимально выраженные сдвиги возникали у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ после комплексной терапии, включающей НПХТ, лучевую терапию, оперативное вмешательство, АПХТ.

Таким образом, становится очевидным, что «адекватная» в плане эрадикации опухолевых клеток лучевая, химиотерапия, и даже оперативное вмешательство влекут за собой усугубление прогностически неблагоприятных сдвигов системы гемостаза и фибринолиза.

Как известно, периферическая кровь является одной из реактогенных систем в условиях развития патологии. В процессе проведенных нами исследований клеточного состава крови обнаружены наименьшие сдвиги до лечения при узловой форме РМЖ (I-IIA стадии) в виде развития моноцитопении ($P<0,05$) и базофилии ($P<0,001$) при отсутствии изменений со стороны красной крови и уровня тромбоцитов.

По мере метастазирования опухоли (IIB стадия) отмечались выраженные эозинофилия ($P<0,01$) и базофилия ($P<0,01$) при отсутствии сдвигов со стороны красной крови, уровня тромбоцитов и величины СОЭ.

В случае развития первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ возникали нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево ($P<0,001$), моноцитоз ($P<0,001$), эозинофилия ($P<0,01$), базофилия ($P<0,01$) ускорение СОЭ ($P<0,001$), тромбоцитопения ($P<0,05$), лимфопения ($P<0,001$). Активация миелоидного кроветворения при РМЖ может быть следствием выявленного нами увеличения продукции КГСФ.

Использование общепринятых схем лечения у больных узловой формой РМЖ с наличием метастазов (IIВ стадия) и отечно-инфильтративной формы РМЖ: НПХТ, лучевой и АПХТ терапии, сопровождалось выраженным цитотоксическим эффектом в отношении всех ростков крови.

Резюмируя в целом результаты проведенных нами исследований, необходимо заключить, что прогностически неблагоприятными паранеопластическими сдвигами при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ являются активация свободно-радикальной дезорганизации биосистем на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови и тканей в зоне неоплазии. Развитие иммунодефицита у больных РМЖ приводит к снижению иммунологического надзора за внутренней средой, являющегося ведущим фактором перехода стадии онкогенной трансформации клеток в фазу промоции. В то же время активация протеаз, в частности, системы фибринолиза, резко повышает метастатический потенциал и инвазивность опухолевых клеток. В связи с этим, очевидно, что общепринятые принципы комплексной терапии должны быть направлены не только на эрадикацию опухолевых клеток, но и на системную антирадикальную защиту клеток различных органов и тканей, активацию иммунитета, подавление системы фибринолиза, осуществляемых на протяжении всех этапов комплексной терапии РМЖ и после ее завершения.

Результаты проведенных исследований позволили разработать алгоритм диагностики паранеопластических сдвигов при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ и оценки эффективности лечения на всех этапах использования полихимио-, лучевой терапии и оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими патогенетическими факторами дестабилизации клеточных мембран, нарушения межклеточного взаимодействия и развития метастазирования опухолевых клеток при различных клинических формах

РМЖ являются локальная в зоне неоплазии и системная активация процессов липопероксидации, развитие синдромов цитолиза, аутоинтоксикации, усугубляющиеся по мере метастазирования опухоли при узловой форме РМЖ и достигающие максимума при отечно-инфильтративной форме патологии.

2.Общей закономерностью паранеопластических сдвигов при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ до лечения является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток, прогрессирующая по мере метастазирования малигнизированных клеток при узловой форме РМЖ и максимально выраженная при первичной отечно-инфильтративной форме патологии.

3.Расстройства коагуляционного потенциала крови являются характерными паранеопластическими сдвигами при различных клинических формах РМЖ, коррелирующими с активацией свободнорадикального окисления: узловая форма патологии (I-IIА стадия) сопровождается гиперкоагуляцией и активацией фибринолиза, сменяющейся гипокоагуляцией и прогрессирующей активацией фибринолиза по мере метастазирования опухоли (IIВ стадия). Отечно-инфильтративная форма РМЖ характеризуется максимально выраженными гипокоагуляцией и активацией системы фибринолиза.

4. Сравнительная оценка клеточного состава периферической крови при различных клинических формах РМЖ до лечения свидетельствует о закономерности выраженных паранеопластических сдвигов этой системы при отечно-инфильтративной форме РМЖ в виде нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, наличия эозинофильно-базофильной ассоциации, тромбоцитопении, ускорения СОЭ, снижения перекисной резистентности эритроцитов. Узловая форма РМЖ без метастазов характеризуется лишь моноцитозом; по мере метастазирования опухоли отмечена эозинофильно-базофильная ассоциация.

5.Закономерными сдвигами иммунного, цитокинового статуса и неспецифических механизмов резистентности при изучаемых клинических формах РМЖ являются иммуносупрессия по В- и Т-системам лимфоцитов, NK-лимфоцитам, подавление кислородзависимых реакций в лимфоцитах, а также кислородзависимого киллинга в фагоцитирующих лейкоцитах при одновременном усилении продукции ИЛ-1, ГКСФ, TNF α . Иммуносупрессия усугубляется по мере метастазирования опухоли при узловой форме РМЖ и максимально выражена при отечно-инфильтративной форме заболевания.

6.Использование существующих принципов полихимио-, лучевой терапии, оперативного вмешательства оказывает выраженное цитотоксическое действие на иммунную систему, систему крови, приводит к прогрессирующей иммуносупрессии, активации процессов липопероксидации, недостаточности антиоксидантной системы крови и тканей и соответственно нарушению контактного взаимодействия клеток, активации системы фибринолиза, что значительно повышает инвазивность опухолевых клеток, их метастатический потенциал.

7.Установление патогенетической значимости активации процессов липопероксидации в механизмах развития иммунодефицитного состояния, синдромов цитолиза и аутоинтоксикации, прогрессирующих на фоне адекватной комплексной терапии РМЖ, настоятельно свидетельствует о необходимости включения в общепринятые схемы лечения указанной патологии антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов, донаторов сульфгидрильных групп, ингибиторов протеаз, обеспечивающих стабилизацию биомембран клеток различной морфофункциональной значимости в условиях активации свободнорадикального окисления и, безусловно, повышающих эффективность традиционных методов полихимио- лучевой, иммуномодулирующей терапии.

8.В качестве дополнительных высокочувствительных критериев прогрессирования паранеопластических расстройств при РМЖ может быть

рекомендован мониторинг следующих показателей: активности СОД крови и малигнизированной ткани, уровня МДА и ДК, витамина Е в крови, показателей активности прокоагулянтной, антикоагулянтной систем и фибринолиза, клеточного состава крови, в частности, уровня CD3-, CD4- и CD8-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток, иммуноглобулинов, а также общего количества лимфоцитов, тромбоцитов.

Практические рекомендации, составленные по материалам диссертации

Углубление существующих представлений о патогенезе паранеопластических расстройств при узловой и первичной отечно-инфильтративной формах РМЖ, установление патогенетической взаимосвязи между степенью и характером распространения неоплазии, тяжестью клинических проявлений патологии, с одной стороны, состоянием системных и локальных процессов липопероксидации, антирадикальной защиты клеток, иммунного, цитокинового статуса, гемостаза, с другой стороны, позволяют рекомендовать новые объективные критерии оценки прогностически неблагоприятных системных расстройств, а также новые принципы повышения эффективности комплексного лечения рака молочной железы.

1. В динамике адекватной комплексной терапии при узловой и первичной отечно-инфильтративной формах РМЖ необходим мониторинг показателей содержания в крови продуктов липопероксидации (ДК и МДА), особенно после проведения лучевой и полихимиотерапии, обеспечивающей не только эрадикацию опухолевых клеток, но и развитие синдрома цитолиза за счет свободнорадикальной дезорганизации биомембран.

2. Наиболее чувствительными показателями недостаточности антирадикальной защиты клеток являются подавление активности СОД, снижение уровня витамина Е в крови и перекисной резистентности

эритроцитов, подавление активности СОД, снижение уровня витамина Е и сульфгидрильных групп в опухолевой ткани, коррелирующие с характером и степенью метастазирования неоплазии и усугубляющиеся на фоне полихимио- и лучевой терапии.

В качестве объективного высокочувствительного критерия степени выраженности аутоинтоксикации при РМЖ целесообразно определение содержания в крови МСМ.

3. Закономерные сдвиги при различных клинических формах РМЖ и в динамике комплексной адекватной терапии возникают со стороны клеточного состава периферической крови, характеризующиеся развитием лейкопении, анемии, лимфопении, тромбоцитопении, прогрессирующие на фоне полихимио- и лучевой терапии. В связи с этим необходимы постоянный мониторинг клеточного состава периферической крови и соответствующая медикаментозная коррекция, включающая не только использование стимуляторов костно-мозгового кроветворения, но и фармакологических препаратов со свойствами антиоксидантов-мембранопротекторов.

4. Выявленные в работе закономерности нарушений иммунного статуса у больных РМЖ свидетельствуют о развитии иммунодефицитного состояния по В- и Т- системам лимфоцитов, НК-лимфоцитам обнаруживающего патогенетическую взаимосвязь с клинической формой РМЖ, степенью распространения неоплазии, цитотоксическими эффектами полихимио- и лучевой терапии. В связи с этим целесообразен мониторинг следующих показателей иммунного статуса в динамике адекватной комплексной терапии больных РМЖ: общего содержания лимфоцитов в крови, уровня CD3-, CD4-, CD8-Т-лимфоцитов, CD19- В-лимфоцитов, уровня НК-клеток крови, уровня IgA, IgM, IgG с назначением соответствующих иммуномодуляторов. Применение последних, в условиях свободнорадикальной дестабилизации биомембран, в том числе, лимфоидной ткани, может быть эффективным

только при сочетанном использовании с антиоксидантами-мембранопротекторами.

5. Одним из ведущих патогенетических факторов повышения инвазивности и метастатического потенциала опухолевых клеток является активация протеолитических систем, в частности, системы фибринолиза, индуцируемая малигнизированными клетками.

Активация системы фибринолиза, развитие гипокоагуляционных сдвигов прогрессируют по мере метастазирования малигнизированных клеток и усугубляются на фоне полихимио- и лучевой терапии. На основе осуществленных нами исследований необходимо рекомендовать проведение мониторинга интегративных показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза и адекватной коррекции коагуляционного потенциала крови, с использованием, в частности, ингибиторов фибринолиза, подавляющих инвазивность и метастатический потенциал опухолевых клеток.

6. Выявление закономерностей паранеопластических расстройств при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ, резкое усугубление их при использовании традиционных схем лечения свидетельствуют о патогенетически обоснованной целесообразности разработки эффективных способов снижения системных цитотоксических эффектов НПХТ, лучевой, АПХТ, оперативного вмешательства за счет введения в общепринятые схемы комплексной терапии антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов, гепатопротекторов, липотропных препаратов, иммуномодуляторов, ингибиторов фибринолиза, стимуляторов миело- и лимфопоэза, антианемических препаратов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Барсуков, В.Ю. Состояние белкового спектра и коагуляционного потенциала крови у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы // Барсуков В.Ю., Плохов В.Н. // Диагностика и лечебная

тактика ургентных состояний в хирургии. Вопросы ранней диагностики онкологических заболеваний. Лечение больных хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей: Сб. научных трудов. - Тула, 2002.- С.65.

2. Барсуков, В.Ю. Этапное прогнозирование регионарных метастазов и пятилетней выживаемости при раке молочной железы / Плохов В.Н., Тахтамыш А.Н., Барсуков В.Ю.// Диагностика и лечебная тактика ургентных состояний в хирургии. Вопросы ранней диагностики онкологических заболеваний. Лечение больных хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей: Сб. научных трудов. -Тула, 2002.- С.65.

3. Характер изменения уровня цитокинов у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, О.Э.Лосев, Т.В.Гречишникова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы первой международной онкологической конференции, СПб., 2004.-С.96.

4. Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза, активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, О.Э.Лосев, Т.В.Гречишникова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы первой международной онкологической конференции, СПб., 2004.-С.95-96.

5. Барсуков, В.Ю. Гормонотерапия летразолом в лечении больных метастатическим раком молочной железы в постменопаузе / В.Н.Плохов, Т.В.Гречишникова, В.Ю. Барсуков // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы первой международной онкологической конференции, СПб., 2004.-С.132-133.

6. Барсуков, В.Ю. Прогностические критерии формы опухолевого роста при раке молочной железы / Т.В.Гречишникова, В.Н.Плохов, В.Ю.Барсуков //

Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы первой международной онкологической конференции, СПб., 2004.-С.107-108.

7. Барсуков, В.Ю. Характеристика показателей моноклеарной фагоцитирующей системы и иммунологического статуса больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Т.В.Гречишникова // Материалы сетевой конференции хирургов.- Муром, 2004.-С.32-33.

8. Барсуков, В.Ю. Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза и фибринолитической системы крови у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Т.В.Гречишникова // Материалы сетевой конференции хирургов.- Муром, 2004.-С.33-34.

9. Барсуков, В.Ю. Значение формы опухолевого роста в прогнозе рака молочной железы / Т.В. Гречишникова, В.Н.Плохов, В.Ю. Барсуков // Материалы сетевой конференции хирургов.- Муром, 2004.-С.71-72.

10. Барсуков, В.Ю. Ингибиторы ароматазы в лечении больных метастатическим раком молочной железы / В.Н.Плохов, Т.В.Гречишникова, В.Ю.Барсуков // Материалы сетевой конференции хирургов.- Муром, 2004.- С.200-201.

11. Барсуков, В.Ю. Маркировка опухоли молочной железы перед началом неoadъювантного лечения / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.11.

12. Барсуков, В.Ю. Состояние рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли больных с отечно инфильтративным раком молочной железы. Тезисы сетевой конференции хирургов / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Материалы сетевой конференции хирургов.- Муром, 2004.-С.30-32.

13. Барсуков, В.Ю. Прогноз течения заболевания у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы по оценке рецепторного статуса

опухоли /В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.55.

14. Барсуков, В.Ю. Метаболические маркеры распространенности рака молочной железы /В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.14.

15. Барсуков, В.Ю. Особенности локализации и гистiotипа злокачественных опухолей молочной железы /В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.56.

16. Барсуков, В.Ю. Хронический ДВС-синдром у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.53.

17. Барсуков, В.Ю. Иммунологические нарушения у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы. / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.53.

18. Летрозол в лечении больных метастатическим раком молочной железы в постменопаузе / В.Н.Плохов, Т.В.Гречишникова, В.Ю.Барсуков, О.Э.Лосев // Паллиативная медицина и реабилитация: Материалы VII конгресса.- 2005.- №2, М.-С.51.

19. Барсуков, В.Ю. Коагулопатия у больных раком молочной железы /В.Ю.Барсуков // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы III Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2006.-С.54.

20. Барсуков, В.Ю. Иммунологические сдвиги у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю. Барсуков, Т.Д. Селезнева // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы III Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2006.-С.55.

21. Барсуков, В.Ю. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в злокачественных опухолях молочной железы / В.Ю. Барсуков // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы III Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2006.-С.55.
22. Барсуков, В.Ю. Патоморфология рака молочной железы / В.Ю. Барсуков, Т.Д. Селезнева // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы III Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2006.-С.56.
23. Барсуков, В.Ю. Характер изменения показателей клеточного состава периферической крови у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы на фоне комплексной терапии / В.Ю.Барсуков // Молодые ученые – здравоохранению региона: Сб. науч.трудов.- Саратов, 2007.- С. 130-131.
24. Барсуков, В.Ю. Состояние показателей периферической крови у больных с узловой формой рака молочной железы в динамике наблюдений / В.Ю.Барсуков // Молодые ученые – здравоохранению региона: Сб. науч.трудов.- Саратов, 2007.-С.129-130.
25. Барсуков, В.Ю. Закономерности изменения иммунного статуса при локорегионарной метастатической форме рака молочной железы (IIВ стадия) в динамике наблюдения / В.Ю.Барсуков // Аспирантские чтения: Материалы межрегиональной конференции, посвященные 150-летию первого ректора Императорского Саратовского университета В.И.Разумовского.- Вып.1., 2007.-С.38-40.
26. Барсуков, В.Ю. Сравнительная оценка состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных с узловой и отечно-инфильтративной формами рака молочной железы / В.Ю.Барсуков // Аспирантские чтения: Материалы межрегиональной конференции, посвященные 150-летию первого ректора Императорского Саратовского университета В.И.Разумовского.- Вып.1., 2007.-С.40.

27. Барсуков, В.Ю. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунологических механизмов защиты при узловой форме рака молочной железы / В.Ю.Барсуков // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции.- Казань, 2007.-С.277.
28. Барсуков, В.Ю. Недостаточность специфических иммунологических механизмов защиты у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы / В.Ю.Барсуков // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции.- Казань, 2007.-С.276.
29. Барсуков, В.Ю. О роли недостаточности гуморального иммунитета и нарушений цитокинового статуса в патогенезе отечно-инфильтративной формы рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы IV Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2007.-С.49-50.
30. Барсуков, В.Ю. Фотодинамическая терапия, как составная часть комплексного лечения больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, Т.Г. Елисова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы IV Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2007.-С.50.
31. Барсуков, В.Ю. О патогенетической взаимосвязи активации процессов липопероксидации и усилении экспрессии HER2/neu в зоне неоплазии при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: Материалы IV Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2007.-С.50-51.
32. Барсуков, В.Ю. Клеточный состав периферической крови и содержание промежуточных продуктов липопероксидации, как интегративные показатели оценки паранеопластических расстройств при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы:

Материалы IV Международной ежегодной конференции «Белые ночи» СПб., 2007.-С.51.

33. Барсуков, В.Ю. Рак молочной железы у женщин / В.Ю. Барсуков // Онкология. Полный справочник / Под ред. Ю.Ю.Елисеева.- М.:ЭКСМО, 2007.-С.177-206.

34. Барсуков, В.Ю. Рак молочной железы у мужчин / В.Ю. Барсуков // Онкология. Полный справочник / Под ред. Ю.Ю.Елисеева.- М.:ЭКСМО, 2007.-С.206-211.

35. Барсуков, В.Ю. Хирургическое лечение рака молочной железы / В.Ю. Барсуков // Современное состояние проблемы диагностики и лечения больных раком молочной железы: Учебное пособие / Под ред. Т.Н. Поповой.- М.: УМО МЗ РФ, 2006.- Саратов, 2006.- С.80-86.

36. Барсуков, В.Ю. Рак молочной железы: патофизиологические и клинические аспекты / В.Ю. Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова (монография) / Саратов, 2007.- 232с.

37. Барсуков, В.Ю. Рак молочной железы: этиология, патогенез, клиника и лечение / В.Ю. Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова: учебное пособие / Под ред. Н.П.Чесноковой.- М.: УМО МЗ РФ, 2007.- Саратов, 2007.- 131с.

38. Барсуков, В.Ю. Влияние полихимио- лучевой терапии на процессы липопероксидации и клеточный состав периферической крови у больных отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю. Барсуков, Е.В.Зяблов // Молодежь и наука: итоги и перспективы: Сб. науч.трудов.- Саратов, 2007.-С.197.

39. Барсуков, В.Ю. Рецепторный статус опухоли и перекисное окисление липидов в зоне неоплазии у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В.Ю. Барсуков, Е.В.Зяблов // Молодежь и наука: итоги и перспективы: Сб. науч.трудов.- Саратов, 2007.-С.198.

40. Барсуков, В.Ю. Патогенез паранеопластических расстройств при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы / В.Ю. Барсуков, В.Н. Плохов, Н.П. Чеснокова // Патогенез-2007.-Приложение №1.-С.6.
41. Барсуков, В.Ю. О роли активации свободно-радикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии / Н.П.Чеснокова, В.В.Моррисон, Е.В.Понукалина, В.Ю.Барсуков // Патогенез-2007.-Приложение №1.-С.25.
42. Барсуков, В.Ю. Закономерности нарушений активности клеточного звена иммунитета в динамике заболевания раком молочной железы / В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова, В.Н.Плохов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2007.- №4.- С.54-57.
43. Барсуков, В.Ю. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах развития метастазирования, цитолиза, аутоинтоксикации при узловой и отечно-инфильтративной формах рака молочной железы В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова, В.Н.Плохов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.-2007.-№3.- С.81-84.
44. Барсуков, В.Ю. Сравнительная оценка цитокинового статуса при различных клинических формах рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова, В.Н.Плохов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.-2007.-№2 (приложение).- С.3-6.
45. Барсуков, В.Ю. Активация липопероксидации как типовой процесс дезинтеграции клеток в зоне неоплазии при раке молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.-2007.-№3 (приложение).- С.3-6.
46. Барсуков, В.Ю. Возможности оценки цитотоксических эффектов полихимио- и лучевой терапии у больных раком молочной железы по показателям клеточного состава периферической крови / В.Ю.Барсуков,

В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.-2007.-№4 (приложение).- С.6-8.

47. Барсуков, В.Ю. Показатели коагуляционного потенциала и клеточного состава крови как объективные критерии паранеопластических расстройств при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова // Сибирский онкологический журнал.-2007.-№4.-С.64-67

48. Барсуков, В.Ю. Изменения коагуляционных свойств крови в зависимости от распространенности опухолевого процесса при раке молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова // Сибирский онкологический журнал.-2007.-№3.-С.73-76.

49. Барсуков, В.Ю. Влияние полихимио- лучевой терапии на состояние активности В- лимфоцитов при узловой и отечно-инфильтративной формах рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2008.-№1.- С.81-84.

50. Барсуков, В.Ю. Общие закономерности и особенности изменений коагуляционного гемостаза и фибринолиза при различных клинических формах рака молочной железы / В.Ю.Барсуков, В.Н.Плохов, Н.П.Чеснокова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2008.-№1 (приложение).- С.3-6.

51. Барсуков, Ю.В. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах развития цитотоксических эффектов полихимио- и лучевой терапии у больных раком молочной железы /В.Ю.Барсуков, Н.П.Чеснокова, В.Н.Плохов, Т.Д.Селезнева // Фундаментальные исследования. -2007.-№12.- С.452-456.