

ID: 2019-12-7-R-18865

Краткое сообщение

Агабеков А.И., Зяблов Е.В., Рзаева Т.Ш.

Иммунодефицитные состояния как патогенетический фактор инициации развития злокачественных неоплазий различной локализации

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Научные руководители: д.м.н. Чеснокова Н.П., д.м.н. Барсуков В.Ю.

Резюме

В процессе сравнительной оценки системных паранеопластических расстройств при узловой форме рака молочной железы (РМЖ) и аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки (АКВООК) обнаружено формирование иммунодефицитного состояния по Т-системе лимфоцитов уже на начальных стадиях развития опухолевого процесса. Иммунодефицит по В-системе лимфоцитов имел место на начальных стадиях лишь при развитии узловой формы РМЖ.

Инициация опухолевого процесса при фолликулярной форме рака щитовидной железы (РЩЖ) не сопровождалась реактогенными изменениями иммунного статуса.

Ключевые слова: иммунодефицитные состояния, злокачественные неоплазии, канцерогенез

Введение

Современная концепция канцерогенеза основана на достижениях онкогенетики, согласно которым в геноме человека имеется более 100 протоонкогенов, детерминирующих образование рецепторов к факторам роста, внутриклеточному проведению сигналов для осуществления процессов дифференцировки клеток, их митотической активности, или апоптоза в случаях развития мутаций.

Следует отметить, что активация протоонкогенов является одним из иницирующих механизмов малигнизации клеток при одновременном подавлении генов-супрессоров апоптоза ДНК-репарирующих ферментов. В практической медицине достижения онкогенетики недостаточно используются в клинической практике в целях диагностики и оценки эффективной комплексной терапии онкозаболеваний.

В то же время большую практическую диагностическую значимость может иметь усиление закономерностей системных метаболических и функциональных расстройств в динамике распространения злокачественных неоплазий, закономерностей изменений клеточного состава периферической крови, а также показателей активности гуморального иммунитета.

Цель: установление закономерностей нарушений иммунологического надзора за внутренней средой, в частности активности В и Т-систем лимфоцитов на начальных стадиях развития РМЖ, РЩЖ, АКВООК.

Материал и методы

Оценка иммунного статуса проводилась в 3 группах наблюдений, включающих по 30 пациентов. Первая группа включала пациентов с узловой формой РМЖ (T1-2N0M0), вторая группа включала пациентов с фолликулярной формой РЩЖ (T1-2N0M0), третья группа - пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки (T1-2N0M0). Все пациенты находились на обследовании и стационарном лечении в НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II" ОАО "РЖД" в период с 2007 по 2013 гг. Рандомизация групп наблюдений производилась в соответствии с TNM-классификацией и общепринятыми методами клинико-лабораторного обследования.

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилась методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител производства "Медбиоспектр" (Москва) Исследование в крови иммуноглобулинов классов G, M, A проведено методом радиальной иммунодиффузии.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных обследований пациенток с узловой формой РМЖ позволили установить недостаточность содержания в крови пациентов CD3+Т-лимфоцитов ($P < 0,05$), CD3+4+Т-лимфоцитов ($P < 0,05$), а также возрастание уровня CD8-Т-лимфоцитов ($P < 0,05$) и, соответственно, снижение соотношения CD4/CD8-Т-лимфоцитов на ранних стадиях распространения неоплазии (I и IIa стадии).

Определенные сдвиги претерпевала антителопродуцирующая способность В-лимфоцитов при указанных группах наблюдения (Ig G, M, A) о чем свидетельствовало снижение содержания в крови уровня иммуноглобулинов всех классов, несмотря на отсутствие изменений представительства в системной циркуляции CD19-В-лимфоцитов ($P < 0,05$).

Таким образом, процесс малигнизации эпителиальных клеток молочной железы формировался на фоне недостаточности клеточного и гуморально опосредованного механизмов элиминации клеток, несущих генетически чужеродную информацию.

Сравнительная оценка иммунологического статуса второй группы пациентов с диагнозом "фолликулярная форма рака щитовидной железы" (I и IIa стадии) позволила обнаружить несколько иные изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета.

У пациентов с указанной неоплазией не возникало выраженных сдвигов со стороны содержания в крови иммуноглобулинов G, A, M, а также уровня CD19-В-лимфоцитов ($P < 0,05$). Отсутствовали и изменения со стороны изучаемых показателей CD3+, CD3+4+ Т-лимфоцитов.

Таким образом процесс онкогенной трансформации клеток при фолликулярной форме РЩЖ не сопровождался развитием реактогенных изменений со стороны субпопуляционного состава лимфоцитов.

При обследовании пациентов с начальными стадиями аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки (T1-2N0M0) обнаружено снижение содержания в крови CD3+, CD3+4+Т-лимфоцитов ($P<0,001$) распространения заболевания. При этом уровень CD19-В-лимфоцитов в крови не изменялся ($P<0,05$). Оставалось в пределах нормы и содержание в крови иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA).

Заключение

Общей закономерностью развития злокачественных неоплазий различной локализации является формирование иммунодефицитных состояний по Т-системе лимфоцитов при узловой форме РМЖ и АКВООК. Выраженная недостаточность В-зависимых иммунных реакций имеет место лишь при развитии узловой формы РМЖ. Реактогенных изменений субпопуляционного состава лимфоцитов в начальных стадиях фолликулярной формы РЩЖ не было выявлено.

Результаты исследований позволяют рекомендовать мониторинг показателей субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня IgA, IgG, IgM в крови в динамике опухолевого процесса в качестве новых дополнительных диагностических и прогностических критериев развития онкозаболевания, оценки эффективности лечения при узловой форме РМЖ и АКВООК.

Литература

1. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., ред. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий. Саратов: СГМУ; 2014. 328 с.
2. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. Клиническая онкогематология. 2012; 5 (3): 165–83.
3. Попков В.М., Чеснокова Н.П., ред. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза. Саратов: СГМУ; 2016. 448 с.
4. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения. Онкология. 2009; 11 (2): 86–93.
5. Волкова М.А., ред. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. (2-е изд.). М.: Медицина; 2007. 1120 с.
6. Corkery B., Crown J., Clynes M., O'Donovan N. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer. Ann. Oncol. 2009; 20 (5): 862–7.
7. Naing A., Papadopoulos K. P., Autio K. A., Ott P. A., Patel M. R., Wong D. J. et al. Safety, Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34 (29): 3562–9.
8. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // Arthritis Res. Ther. 2006; 8 (2): 2–14.
9. Shekari M., Kordi-Tamandani D. M., MalekZadeh K., Sobti R. Ch., Karimi S., Suri V. Effect of Anti-inflammatory (IL-4, IL-10) Cytokine Genes in Relation to Risk of Cervical Carcinoma. American Journal of Clinical Oncology. 2012; 35 (6): 514–9.