

# ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Асфандиярова Н.С., Скопин А.С., Демко А.Н., Евдокимова О.В., Коноплева В.И.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

## CELL-MEDIATED IMMUNITY AS FACTOR OF BREAST CANCER PROGNOSIS IN MENOPAUSAL WOMEN

Asfandiyarova N.S., Skopin A.S., Demko A.N., Nikiforov A.A.

Ryazan State Medical University, Ryazan

**Р**ак молочной железы (РМЖ) занимает одно из лидирующих положений по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний у женщин в период менопаузы [5]. Для индивидуализации программ лечения любой патологии, включая РМЖ, необходима информация, как о критериях прогноза заболевания, так и предиктивных факторах эффективности предполагаемого лечения. Наиболее широко используемые факторы прогноза риска смерти при РМЖ касаются, главным образом, непосредственно самой опухоли, но не факторов защиты [2,4,6,7]. Вместе с тем, системе иммунитета принадлежит фундаментальная роль в прогрессии и промоции злокачественной клетки, что частично влияет как на размер опухоли, так и на её метастазирование [1,3]. В связи с этим, основной целью настоящего исследования явилось изучение неблагоприятных факторов прогноза среди показателей клеточного иммунитета при РМЖ у женщин в период менопаузы.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной задачи методом случайной выборки в проспективное когортное исследование было включено 98 больных РМЖ (в возрасте  $63 \pm 9$  лет, ИМТ  $31,6 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>, менопауза у всех женщин). Диагноз заболевания устанавливался на основании результатов клинических, биохимических, иммунологических, инструментальных методов исследования. Морфологическое подтверждение диагноза у всех больных РМЖ.

Для установления прогностических критериев 5-летней выживаемости проводился сравнительный анализ изучаемых критериев в зависимости от исхода заболевания: отсутствие признаков рецидива заболевания (благоприятный прогноз), смерть пациентки, метастазирование (неблагоприятный прогноз).

О состоянии системы клеточного иммунитета свидетельствовала функциональная пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Сенсibilизацию лимфоцитов к митогену и антигенам определяли с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). С помощью этого же метода определялась функциональная активность короткоживущих супрессорных клеток, простагландин синтезирующих клеток и клеток с рецепторами к гистамину, также обладающих супрессорной активностью. В качестве антигенов использовали человеческий инсулин (Humulin Regular, "Lilly", Франция), Диналан (Dynalan R3 IGF-1, Dynamic Development Laboratories Co., Ltd.). Для определения пролиферативной активности лимфоцитов в культуре клеток добавлялся ФГА (ФГА Р, "Difco" USA) в пороговой дозе 5 мкг на культуру клеток. Для выявления аутоиммунных клеточных реакций в культуру лимфоцитов добавляли инсулин в дозе 0,08 ЕД, диналан – 0,1 мкг. Контролем служила культура, в которую был добавлен физиоло-

гический раствор. Значение индекса стимуляции более 1,5 свидетельствовало о наличии сенсibilизации лимфоцитов к антигену.

Клетки культивировались при температуре 37° в течение 72 часов (с ФГА) и 96 часов (с антигенами). После культивирования, из осадка готовили мазки и вели подсчет клеток, трансформированных в бластные формы.

Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и  $\chi^2$ . Результаты исследования представлены в виде их средних значений  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). Различия между группами считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение** За 5-летний период наблюдения 15 пациенток из 98 скончались (две от причин, не связанных с РМЖ), а у 7 – было выявлено метастазирование. Пятилетняя выживаемость (с учётом всех стадий заболевания) составила 84,7%, что незначительно отличается от аналогичных показателей других исследователей. Различия по возрасту между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не отмечено ( $61,1 \pm 10,3$  vs.  $60,9 \pm 8,7$ ,  $p > 0,05$ ).

Гистологическая характеристика опухоли при РМЖ у женщин в период менопаузы примерно одинакова в обеих группах. Исследование размера опухоли показало, что при краткосрочном прогнозе 5-летняя выживаемость значительно выше при размерах опухоли менее 5 см: у больных с благоприятным прогнозом размер опухоли более 5 см встречается лишь у 10% пациенток, в то время как при неблагоприятном прогнозе – более чем у трети пациенток ( $p < 0,01$ ). Различия касаются и выявления метастазирования в регионарные лимфатические узлы: N0 отмечена более, чем у 60% пациенток с благоприятным прогнозом, в то время, как в группе больных с неблагоприятным прогнозом лишь пятая часть пациенток не имела метастазов в регионарные л/у. Стадия TNM также оказывает влияние на краткосрочный прогноз: I стадия установлена лишь у одной пациентки с неблагоприятным прогнозом, в то время как III и IV – у половины, в то время как при благоприятном прогнозе III стадия установлена у пятой части пациенток, а пациенток с IV стадией нет. Анализ результатов, полученных при определении критериев выживаемости при изучении самой опухоли подтверждает мнение

большинства исследователей, что классические критерии, такие как: размер опухоли, наличие метастазов, регионарные лимфатические узлы на стадии заболевания имеют важное значение в определении прогноза 5-летней выживаемости пациенток [2,4,6,7].

Изучение показателей системы клеточного иммунитета позволило установить следующее: пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА значительно снижена во всех группах и не зависела от исхода патологического процесса:  $39,3 \pm 16,8\%$  vs.  $39,7 \pm 17,1\%$ . Видимо, нарушение функции надзора способствовало спасению иницированной злокачественной клетки, развитию патологического процесса, но исход уже не определяло. Функциональная активность короткоживущих супрессорных клеток, будучи значительно выше нормальных показателей ( $p < 0,0001$ ), тем не менее, также мало зависела от исхода: при благоприятном прогнозе индекс супрессии составил  $1,27 \pm 0,40$ , при неблагоприятном –  $1,35 \pm 0,45$  ( $p > 0,05$ ). Различия можно было выявить при изучении функции клеток с рецепторами к гистамину и простагландин синтезирующих клеток, также обладающих супрессорной активностью. При благоприятном прогнозе индекс супрессии составил  $0,88 \pm 0,22$  для простагландин синтезирующих клеток, при неблагоприятном –  $0,98 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ): для клеток с рецепторами к гистамину  $0,99 \pm 0,27$  vs.  $1,12 \pm 0,22$  ( $p < 0,05$ ), соответственно. Не исключено, что высокая супрессорная активность этих клеток обуславливает прогрессирование заболевания. Изучение функции CD4+CD25+FOXP3+ клеток (Treg), также оказывающих супрессорный эффект, проведенных рядом исследователей [3], показало, что опухоли с высоким содержанием этих клеток ассоциируются с большими размерами, высокой степенью гистологической злокачественности, наличием сосудистой инвазии, и отрицательным гормональным статусом.

Исследование сенсibilизации лимфоцитов к инсулину и ИФР-1, свидетельствуют о том, что прогностическое значение имеет лишь сенсibilизация лимфоцитов к ИФР-1, супрессированная клетками с рецепторами к гистамину. Протективный эффект данного явления был отмечен и ранее, так как он встречается чаще при доброкачественных опухолях молочной железы.

**Заключение**

Критериями благоприятного краткосрочного (5 лет) прогноза при раке молочной железы у женщин в период менопаузы являются размер опухоли менее 5 см, отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также отсутствие высокой активности супрессорных клеток.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Скотаренко Л.В., Воротников И.К., Кадагидзе З.Г., Шамилов Ф.А. Особенности Т-клеточного иммунитета при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011;(4):24-27.
2. Bradley K.T. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer // News Path. Available from: [http://www.cap.org/apps/docs/newspath/0709/prognostic\\_and\\_predictive\\_factors\\_in\\_breast\\_cancer.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/newspath/0709/prognostic_and_predictive_factors_in_breast_cancer.pdf)

3. Gingras I., Azim H. A., Ignatiadis M., Sotiriou C. Immunology and breast cancer: toward a new way of understanding breast cancer and developing novel therapeutic strategies. Clin Adv Hematol Oncol. 2015;13:372-385.

4. Hayes D.F., Isaacs C., Stearns V. Prognostic Factors in Breast Cancer. Current and New Predictors of Metastasis. J Mamm Gland Biol Neopl. 2002; 6:375-392.

5. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. CA: Cancer J Clin. 2011;61:69-90.

6. Michaelson J.S., Satija S., Kopans D.B., et al. The Impact of Breast Cancer Screening, in Terms of Tumor Size and Death Rate. Cancer. 2003;98:2114-2124.

7. Tanriverdi O., Meydan N., Barutca S. Reconsideration of Clinical and Histopathological Prognostic Factors in Breast Cancer Patients: A Single Center Experience. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:807-812.

**Ч**АСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ:**ВЗГЛЯД ВРАЧА АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА**

**Барычева<sup>1</sup> А.Ю., Глушко<sup>2</sup> Е.В., Минасян<sup>1</sup> М.М., Хачирова<sup>2</sup> Л.С., Щербакова<sup>3</sup> Б.В.**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь.

<sup>2</sup> ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г. Ставрополь.

<sup>3</sup> АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», г. Ставрополь.

**COMMON COLD IN CHILD: A LOOK DOCTOR ALLERGISTS IMMUNOLOGISTS**

**Barycheva<sup>1</sup> L.Yu., Glushko<sup>2</sup> E.V., Minasyan<sup>1</sup> M.M., Khachirova<sup>2</sup> L.S., Shcherbakova<sup>3</sup> B.V.**

<sup>1</sup> FGBO VO «Stavropol state medical university» MH RF, Stavropol.

<sup>2</sup> GBUZ SC «Regional Children's Clinical Hospital», Stavropol.

<sup>3</sup> ANMO «Stavropol Regional Clinical Consultative-diagnostic Center», Stavropol.

**О**стрые респираторные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний у детей, с ними связаны 30-50% потерь рабочего времени у родителей и 60-80% пропусков занятий в школе [1,6]. Частые респираторные инфекции нередко являются фактором риска развития хронической соматической патологии, причиной обострения аллергических и аутоиммунных заболеваний, дисгармоничного физического развития ребенка [1,3,6].

К вероятным экзогенным причинам частой респираторной заболеваемости относят многообразие и специфичность респираторных па-

тогенов, их высокую контагиозность, низкий материальный и культурный уровень в семье, раннее начало посещения детских учреждений, пассивное курение, дефицитное по макро- и микронутриентам питание, ятрогенное воздействие на иммунную систему антибиотиков и других фармакологических препаратов, нарушение экологии; к эндогенным – транзиторные иммунные нарушения, такие как: дисбаланс Th1/Th2, гипопродукция IF $\gamma$ , недостаточность sIgA и другие, редко достигающие степени иммунодефицита [1,5]. При этом у часто болеющих детей нередко диагностируются самостоятельные атопические