

УДК 616-006.04; 616-001.4-002

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ЛИМФОТРОПНОЙ КОРРЕКЦИИ

¹Наров Ю.Э., ¹Зейдлиц А.А., ²Любарский М.С., ³Морозов В.В.

¹Новосибирский областной онкологический диспансер, Новосибирск;

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск;

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

Учитывая влияние некоторых интерлейкинов на возникновение, развитие и течение многих онкологических заболеваний, напрямую связанное с изменениями в иммунобиохимическом гомеостазе организма, было выполнено исследование изменений содержания интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови 96 пациентов до и после оперативного вмешательства по поводу рака лёгкого. Изучены особенности течения воспалительного процесса в послеоперационном периоде на фоне применения лимфотропных технологий. Выявлено, что в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака лёгкого, имеются признаки выраженного воспалительного процесса (увеличено содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови). Особенностью течения воспалительного процесса после операций по поводу рака лёгких в условиях лимфотропной коррекции является быстрое купирование его проявлений, что выразилось в снижении цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациентов к 7 суткам послеоперационного периода. При стандартном протоколе ведения больных таких изменений не происходит.

Ключевые слова: рак лёгкого, воспаление, интерлейкины, лимфотропные технологии

FEATURES OF THE INFLAMMATION AFTER SURGERY FOR LUNG CANCER IN CONDITIONS OF LYMPHOTROPIC CORRECTION

¹Narov Y.E., ¹Zeydlits A.A., ²Lubarsky M.S., ³Morozov V.V.

¹Novosibirsk Regional Cancer Center, Novosibirsk;

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS, Novosibirsk;

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

Some interleukins influence the occurrence, development and course of cancer. This is due to changes in immunobiochemical homeostasis. It was studied the changes of interleukin IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ and circulating immune complexes in the serum 96 patients before and after surgery for lung cancer. Feature of the course of the inflammatory process in the postoperative period during treatment lymphotropic technologies was studied. In the immediate postoperative period, the patient has symptoms of the inflammatory process. Increased content of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 and circulating immune complexes is in the serum. Feature of the inflammation after surgery for lung cancer in lymphotropic correction is rapid relief of his symptoms. This was reflected in the reduction of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, and circulating immune complexes in the serum of patients for 7 days after surgery. It does not exist when used standard protocol of patients.

Keywords: lung cancer, inflammation, interleukins, lymphotropic technologies

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака лёгких, из них 58% приходится на развитые страны (Давыдов М.И., 2008). Новосибирская область относится к регионам с устойчиво высокими показателями заболеваемости раком лёгких – 331,5 на 100 000 населения (Чиссов В.И. и др., 2012). Ряд исследователей пришли к однозначному выводу о патогенетически значимом влиянии интерлейкинов на возникновение, развитие и течение многих онкологических заболеваний, напрямую связанном с изменениями в иммунобиохимическом гомеостазе организма (Бережная Н.М., 2009). Изучение уровня некоторых интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) у онкологических больных показало наличие

корреляции высоких цифр изучаемых интерлейкинов с частотой метастазирования, также имеется ряд свидетельств о неблагоприятном прогнозе течения заболевания при повышении уровня интерлейкина-6 (O'Shaughnessy J.A., 2008, Н.М. Бережная, 2000). Несмотря на несомненную роль интерлейкинов, в частности, провоспалительных цитокинов, в патогенетических механизмах возникновения злокачественных новообразований, накопленный богатый опыт исследователей, опубликованный в отечественной и зарубежной литературе, не дает однозначного ответа на вопрос о значимости изменений их концентраций при онкологической патологии, а также формировании иммуно-воспалительной ре-

акции после массивных оперативных вмешательств по поводу рака лёгких.

С целью изучения особенностей воспалительного процесса в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака лёгких, а также для оценки влияния на воспалительный процесс лимфотропных методик нами были определены концентрации интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови 96 пациентов до и после оперативного вмешательства. Для выявления вероятных изменений в цитокиновом профиле при раке лёгкого нами также проведено определение содержания вышеперечисленных цитокинов и ЦИК в сыворотке крови 20 «практически здоровых лиц».

Материалы и методы исследования

Все 96 пациентов были прооперированы по поводу рака лёгкого в объёме билобэктомии, пульмонэктомии либо лобэктомии. Распределение видов операций в группах исследования было равномерным. Пациенты распределялись по трём группам. 1-я основная группа – в периоперационном периоде пациенты получали пролонгированную региональную лимфотропную антибактериальную терапию в виде межкостистых лимфотропных инъекций. 2-я группа – основная – антибактериальная терапия осуществлялась в виде субкифоидальных лимфотропных инъекций. 3-я группа (контрольная) – пациенты этой группы получали лечение и подготовку к операции по стандартным протоколам согласно медико-экономическим стандартам.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования (табл. 1) показали, что значение концентраций основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в сыворотке крови пациентов с раком лёгкого в 4,7 раза превышало значение показателя в группе «практически здоровых лиц» ($p < 0,01$). Аналогичная динамика была выявлена при определении содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6, с повышенными концентрациями которого связывается неблагоприятный прогноз течения опухолевого процесса. Его концентрации в сыворотке крови пациентов с раком лёгкого более чем в 7,8 раз превышали значения концентраций этого интерлейкина в группе «практически» здоровых лиц ($p < 0,01$). Значение концентраций провоспалительного интерлейкина ИЛ-8, повышение уровней которого связывают с активацией местного деструктивно-воспалительного процесса, в сыворотке крови пациентов с раком лёгкого более чем в 12 раз превышали значения концентраций этого интерлейкина в группе «практически» здоровых лиц ($p < 0,01$). Со-

держание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с раком лёгкого превышало более чем в 2,5 раза концентрации этого интерлейкина в группе «практически здоровых лиц» ($p < 0,01$). Определение интегрального показателя активации гуморального звена иммунной системы – ЦИК в сыворотке крови пациентов с раком лёгкого позволило зафиксировать достоверное ($p < 0,05$) повышение их уровня более чем 3 раза в сравнении со значениями у «практически здоровых лиц».

Таблица 1

Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и ЦИК в сыворотке крови обследованных пациентов до оперативного лечения и «практически здоровых лиц» (M \pm m)

Показатели	Пациенты с раком лёгкого (n = 96)	«Практически» здоровые лица (n = 20)
ИЛ-1 β , пг/мл	242,3 \pm 12,1 ¹	51,4 \pm 8,9
ИЛ-4, пг/мл	75,1 \pm 6,7 ¹	29,1 \pm 3,9
ИЛ-6, пг/мл	272,1 \pm 19,6 ¹	34,7 \pm 6,2
ИЛ-8, пг/мл	390,1 \pm 18,1 ¹	31,4 \pm 4,6
ИНФ- γ , пг/мл	24,3 \pm 2,8	29,1 \pm 3,9
ЦИК, усл. ед.	176 \pm 10 ¹	54 \pm 8,7

Примечание. ¹ – достоверно отличается от группы «практически здоровых лиц» ($p < 0,01$).

Следующим этапом исследования было выяснение особенностей в динамике регистрируемых цитокинов в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от использованных протоколов ведения периоперационного периода.

При сравнительном анализе динамики основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β было установлено, что наибольшее достоверное его снижение от исходных данных было выявлено в 1 группе пациентов (почти в 1,5 раза). Концентрация ИЛ-1 β в этой группе была достоверно ниже его содержания во 2-й основной и контрольной группах на 7 сутки послеоперационного периода. Необходимо отметить, что концентрации изучаемого цитокина в этой группе исследования все же оставалась достоверно выше, чем в группе «практически здоровых лиц» (табл. 2).

При оценке динамики концентраций противовоспалительного цитокина ИЛ-4, являющегося индуктором гуморального звена иммунной системы и аутоиммунного реагирования, выяснилось, что достоверное его снижение от исходных данных происхо-

дит в 1-й и в 2-й основных группах пациентов, в которых в качестве дополнительного метода лечения использовались межкостистые и субксифоидальные лимфотропные инъекции. Концентрация ИЛ-4 в этих группах была достоверно ниже его содержания в контрольной группе на 7 сутки послеоперационного периода, но превышало значения, полученные в группе «практически здоровых лиц» (табл. 2).

Оценка динамики ИЛ-6, значимого участника развития воспаления, участвующего в его хронизации и развитии опухолевой прогрессии, показала, что достоверное его снижение от исходных данных происходит в 1-й и в 2-й основных группах пациентов, в которых в качестве дополнительного метода лечения использовались межкостистые и субксифоидальные лимфотропные инъекции. Концентрация ИЛ-6 в этих группах была достоверно ниже его содержания в контрольной группе на 7 сутки послеоперационного периода (табл. 2), однако превышала нормативные показатели, зарегистрированные в группе «практически здоровых» лиц.

При изучении динамики концентраций ИЛ-8, являющегося хемоаттрактантом для многих клеток иммунной системы и значимым участником развития процессов деструкции и воспаления, были получены данные, представленные в табл. 2.

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов 1-й основной группы на 7-е сутки послеоперационного периода снизилась относительно значений в этой группе до оперативного лечения более чем в 2,5 раза и достоверно от неё отличалась, но показатели оставались достоверно выше, чем в группе «практически здоровых лиц». В сравнении с данными 2-й основной группы не имелось статистически достоверных

отличий. Цифры, полученные в контрольной группе в эти сроки исследования, существенно превышали данные, полученные в основных группах ($p < 0,01$).

При оценке динамики концентраций ключевого индуктора иммунного реагирования, играющего значимую роль в развитии противоопухолевого иммунитета – ИНФ- γ , были получены данные, представленные в табл. 2. Полученные показатели свидетельствовали о незначительных изменениях концентрация ИНФ- γ до и после оперативного лечения. Концентрации изучаемого цитокина оставались в границах нормативных значений. Концентрация ИНФ- γ в сыворотке крови пациентов всех групп исследования на 7-е сутки послеоперационного периода не имела статистически достоверных отличий между группами.

Динамика содержания интегрального показателя активации гуморального звена иммунной системы – циркулирующих иммунных комплексов, отражающих выраженность образования комплексов антиген-антитело, в сыворотке крови пациентов продемонстрировала имеющиеся закономерности. В целом она повторяла наблюдаемые изменения основных цитокинов. Было установлено, что достоверное снижение ЦИК от исходных данных происходит в 1-й и в 2-й основных группах пациентов, в качестве дополнительного метода лечения у которых использовались межкостистые и субксифоидальные лимфотропные инъекции. Уровень содержания ЦИК в этих группах был достоверно ниже его содержания в контрольной группе на 7 сутки послеоперационного периода и превышал нормативные границы. Цифры, полученные в основных группах в эти сроки послеоперационного периода, между собой статистически значимых отличий не имели. (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и ЦИК в сыворотке крови пациентов на 7-е сутки после операции и «практически здоровых лиц» (M \pm m)

Показатели	Группы исследования			
	1 основная группа (n = 30)	2 основная группа, (n = 34)	3 контрольная группа (n = 32)	«Практически здоровые лица» (n = 20)
ИЛ-1 β , пг/мл	156,3 \pm 11,9 ^{2,3,4}	204,4 \pm 16,6 ^{1,4}	211,1 \pm 17,1 ^{1,4}	51,4 \pm 8,9 ^{1,2,3}
ИЛ-4, пг/мл	42,1 \pm 6,6 ^{3,4}	49,6 \pm 7,5 ^{3,4}	69,6 \pm 9,1 ^{1,4}	29,1 \pm 3,9 ^{1,2,3}
ИЛ-6, пг/мл	191,5 \pm 32,2 ^{3,4}	151,6 \pm 24,4 ^{3,4}	297 \pm 28,3 ^{1,2,4}	34,7 \pm 6,2 ^{1,2,3}
ИЛ-8, пг/мл	142,6 \pm 22,1 ^{3,4}	119 \pm 24,9 ^{3,4}	544 \pm 29,5 ^{1,2,4}	31,4 \pm 4,6 ^{1,2,3}
ИНФ- γ , пг/мл	26,8 \pm 4,8	24,2 \pm 3,8	27,1 \pm 4,6	29,1 \pm 3,9
ЦИК, усл. ед.	132 \pm 12,1 ^{3,4}	126 \pm 11,8 ^{3,4}	163 \pm 10,3 ^{1,2,4}	54,0 \pm 8,7 ^{1,2,3}

Примечания: ¹ – достоверно отличается от 1 группы ($p < 0,01$), ² – достоверно отличается от 2 группы ($p < 0,01$), ³ – достоверно отличается от 3 группы ($p < 0,01$), ⁴ – достоверно отличается от группы «практически здоровых лиц» ($p < 0,01$).

В результате проведённого исследования было показано, что в патогенезе опухолевого процесса у пациентов до оперативного лечения по поводу рака лёгкого отмечается достоверное повышение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови, что свидетельствует об активности воспалительно-деструктивного процесса. Это, вероятно, связано с процессами опухолевой прогрессии. Выявленные нормативные значения важнейшего эндогенного иммуномодулятора, участвующего в индукции клеточного иммунитета, способного активировать ЕК-клетки и клеточную цитотоксичность – ИНФ- γ , свидетельствуют о выраженном снижении противоопухолевых резервов организма и подтверждают предположения, что снижение концентраций этого интерлейкина связано с возникновением и развитием опухолевых процессов. Также у обследованных пациентов было выявлено достоверное нарастание содержания ИЛ-4 и ЦИК в сыворотке крови, которое можно расценивать как активацию гуморального звена иммунной системы, направленную на утилизацию продуктов клеточного распада, обладающих антигенной структурой, а повышение концентраций противовоспалительного цитокина ИЛ-4 может быть связано с попыткой компенсации активности воспалительного процесса.

Таким образом, в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, пролеченных по поводу рака лёгких, имеются признаки выраженного воспалительного процесса, выражающиеся в существенных сдвигах цитокинового профиля – увеличении концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Особенностью течения воспалительного процесса после операций по поводу рака лёгких в условиях лимфотропной коррекции является быстрое купирование его проявлений, что подтверждается достоверным снижением основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 а также ИЛ-4 и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациентов основных групп в отличие от динамики этих цитокинов в контрольной группе. Это доказывает клиническую

эффективность введения в лимфатический регион лёгких антибиотика путем межостистых или субкисфидальных инъекций в периоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака лёгкого. Также представляется обоснованным исследование уровней ЦИК, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в динамике для оценки степени выраженности воспалительного процесса и контроля эффективности проводимого лечения в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака лёгких.

Список литературы

1. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Система интерлейкинов и рак / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – Киев, 2000. – 224 с.
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли // Онкология. – 2009. – № 1. – С. 6–17.
3. Давыдов М.И. Атлас по онкологии: учеб. пособие / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – М.: МИА, 2008. – 416 с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой; – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 240 с. ISBN 978-5-85502-170-7.
5. O'Shaughnessy J.A. Management of Febrile Neutropenia and Cardiac Toxicity in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer // Clin. Breast Cancer. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 309–313.

References

1. Berezhnaya N.M. Chekhun V.F. Sistemainterleukinovirak [Interleukins system and cancer], Kiev, 2000, 224 p.
2. Berezhnaya N. M. Onkologiya – Oncology, 2009, no. 1, pp. 6–17.
3. Davydov M.I., Gantsev Sh.Ch. Atlaspoonkologii [Atlas of Oncology], Moscow, 2008, 416 p.
4. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. SostoyaniyeonkologicheskoypomoshchinasenleniyuRossiiv2011godu [State of cancer care to the population of Russia in 2011], Moscow, 2012, 240 p.
5. O'Shaughnessy J.A. Management of Febrile Neutropenia and Cardiac Toxicity in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer // Clin. Breast Cancer. 2008. Vol. 8, no. 1. pp. 309–313.

Рецензенты:

Красильников С.Э., д.м.н., профессор кафедры онкологии Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск;

Шевела А.И., д.м.н., профессор, научный руководитель Центра новых медицинских технологий в Академгородке, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2013.