

Н.А. Плужникова ¹, Н.Ю. Анисимова ¹, О.В. Лебединская ², Д.С. Цветков ¹, А.П. Годовалов ²,
М.В. Киселевский ¹

ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
² Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Целью работы явилось исследование динамики сывороточных иммуноглобулинов онкологических больных в периоперационном периоде. В результате проведенных исследований было установлено, что в сыворотке пациентов уже на начальном этапе интраоперационного периода концентрация иммуноглобулина М увеличивалась и сохранялась на этом уровне вплоть до третьих суток после хирургического вмешательства, превышая значения в группе контроля на 30–80 %. Достоверных изменений уровня иммуноглобулинов А и G у обследованных больных в периоперационном периоде выявить не удалось. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения мониторинга уровня иммуноглобулинов у онкологических больных в интра- и послеоперационном периодах и использования полученных данных для оценки иммунного статуса больного и выбора стратегии иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: онкологические больные, иммуноглобулины, периоперационный период

DYNAMICS OF SERUM IMMUNOGLOBULINS IN ONCOLOGICAL PATIENTS DURING PERIOPERATIVE PERIOD

N.A. Pluzhnikova ¹, N.Yu. Anisimova ¹, O.V. Lebedinskaya ², D.S. Tsvetkov ¹,
A.P. Godovalov ², M.V. Kiselevsky ¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
² E.A. Wagner Perm State Medical Academy, Perm

The aim of the study was to investigate the dynamics of serum immunoglobulins from oncological patients in the perioperative period. As a result of investigations, it was established that already at the initial stage of the intraoperative period the IgM concentration was elevated in patients' sera, and persisted up to 3 days after surgical intervention, while exceeding the values of the control group by 30–80 %. At the same time, no significant changes were detected in IgA and IgG levels of examined patients in the perioperative period. The obtained data confirm the expediency of carrying out the monitoring of immunoglobulin levels in oncological patients both in intra-, and postoperative periods and can be used for the assessment of patient's immune status and in the choice of immunocorrecting therapy strategy.

Key words: oncological patients, immunoglobulins, perioperative period

Одним из основных методов лечения онкологических больных является применение расширенных хирургических операций. При этом присущие опухолевому процессу нарушения различных звеньев гомеостаза усугубляются инвазивными диагностическими исследованиями, высокодозной радио-, химио- и гормональной терапией. Хирургическое вмешательство также может выступать одним из факторов, вызывающим и усиливающим иммунологический дисбаланс. По данным, приводимым М. Talmor et al., более чем у 80 % хирургических больных в послеоперационном периоде отмечается развитие симптомов гнойно-воспалительных осложнений [11].

В соответствии с господствующей в медицине бактериологической концепцией, в патогенезе ранних послеоперационных осложнений (включая синдром системной воспалительной реакции, сепсис, септический шок) ведущая роль отводится микрофлоре экзо- или эндогенного происхождения, а также их токсинам [2, 7]. Значимую роль в устранении как внутриклеточных, так и внеклеточных патогенных агентов играет гуморальный иммунный ответ, реализуемый, в частности имму-

ноглобулинами. Роль этих гликопротеинов в развитии послеоперационных осложнений, очевидно, не ограничивается связыванием, сегрегацией и деградацией антигенных субстанций. Показано, что связанные с антигеном иммуноглобулины опосредуют регуляцию продукции цитокинов комплемент-зависимого иммунного ответа и фагоцитоза [3].

Хотя имеется значительное количество публикаций, сообщающих, что при развитии послеоперационных инфекционных осложнений наблюдалось снижение общего уровня иммуноглобулинов и их отдельных подклассов [7, 10], отдельные исследователи указывают на отсутствие достоверных изменений уровня этих анализов в сравнении со здоровыми донорами даже на фоне сепсиса или септического шока [5]. Тем не менее, широко распространена практика введения хирургическим больным в этот период препаратов иммуноглобулинов в качестве заместительной терапии [4, 6, 9]. В связи с вышеизложенным, оценка динамики сывороточных иммуноглобулинов в периоперационном периоде может быть информативной не только для определения иммунного статуса больного, но

и для выбора стратегии иммунокорректирующей терапии.

Цель исследования — изучение динамики иммуноглобулинов А, М, G у онкологических больных в раннем периоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали образцы сыворотки крови пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода и желудка II — III стадии в периоперационном периоде (за сутки до операции, интраоперационно, на 1-е, 3-и и 5-е сутки после оперативного вмешательства). Во время операции у пациентов кровь забирали трехкратно (1-й раз — после вскрытия брюшной полости, 2-й — после рассечения стенок кишечника и нарушения целостности пищеварительного тракта и 3-й раз — после наложения операционных швов). Возраст обследованных онкологических больных колебался от 45 до 80 лет, среди них мужчин было 13 человек (76,92 %), женщин — 3 (23,08 %). В качестве контрольной группы было обследовано 25 соматически здоровых доноров в возрасте от 19 до 45 лет. Среди них мужчин было 17 человек (68,00 %), женщин — 8 (32,00 %). У лиц контрольной группы отсутствовали острые воспалительные заболевания и аутоиммунная патология.

Кровь забирали по общепринятой методике в утренние часы натощак из локтевой вены в стеклянные пробирки объемом 5 мл. После образования сгустка сыворотку отделяли путем центрифугирования со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и замораживали при -60°C . Проводили определение концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови иммуноферментным анализом с использованием соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистический анализ данных проводили, рассчитывая медианное значение и размах квартилей (25 — 75 %) с использованием модуля непараметрической статистики программы Statistica 6.0. Достоверность межгрупповых различий сравниваемых показателей пациентов и доноров оценивалась по медианному тесту и значению критерия Манна — Уитни ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что исходный дооперационный уровень иммуноглобулинов у онкологических больных был несколько выше, чем у здоровых доноров, однако находился в пределах физиологической нормы (табл. 1). Показано достоверное увеличение содержания IgM в интраоперационном периоде. Повышение концентрации этого иммуноглобулина наблюдается уже на начальном этапе операционного вмешательства — при вскрытии брюшной полости — и достигает 2,95 (2,60 — 2,99) мг/мл. Во второй интраоперационной точке при расчете по медианным значениям этот показатель увеличился в 1,36 раза. В конце операции концентрация IgM также оставалась повышенной относительно данных контрольной группы и составляла 3,72 (2,69 — 4,04) мг/мл.

При изучении динамики IgA и IgG в интраоперационном периоде достоверных изменений не отмечалось. Значения этих показателей находились в пределах физиологической нормы.

В раннем послеоперационном периоде наблюдалось постепенное снижение IgM в сыворотке крови онкологических больных (табл. 2). На 1-е сутки после операции концентрация исследуемого анализа существенно не отличалась от этого параметра на завершающем этапе интраоперационного

Таблица 1
Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови больных в интраоперационном периоде

Класс иммуноглобулинов	Концентрация иммуноглобулинов, мг/мл				
	Время исследования сыворотки крови больных				Здоровые доноры
	до операции	интраоперационно			
		1 точка	2 точка	3 точка	
IgA	1,97 (1,87–1,99)	1,89 (1,80–1,99)	1,81 (1,74–1,91)	1,75 (1,68–1,94)	1,70 (1,51–1,89)
IgM	2,91 (2,66–3,01)	2,95 (2,60–2,99)	4,02 (3,79–4,94)	3,72 (2,69–4,04)	2,24 (2,10–2,44)
IgG	11,58 (10,61-20,58)	11,27 (10,36-19,47)	11,61 (10,98-12,97)	11,28 (10,97-11,88)	11,32 (10,67-11,45)

Таблица 2
Динамика уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных в раннем послеоперационном периоде

Классы иммуноглобулинов	Концентрация иммуноглобулинов, мг/мл		
	Время после операции		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
IgA	1,83 (1,68–1,99)	1,86 (1,81–1,96)	1,79 (1,67–1,95)
IgM	3,68 (2,68–3,98)	2,96 (2,51–3,65)	2,55 (2,35–2,96)
IgG	11,52 (10,53–11,95)	11,71 (11,31–23,11)	11,39 (11,03–11,94)

периода, но уже на 3-и сутки постоперационного этапа имело место достоверное снижение сывороточного содержания IgM до 2,96 (2,51 – 3,65) мг/мл. Нормализация данного показателя наблюдалась на 5-е сутки после операции – 2,55 (2,35 – 2,96) мг/мл. Достоверных изменений IgA и IgG в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось.

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на то, что в периоперационном периоде у онкологических больных наблюдается достоверное изменение содержания в крови только IgM. При этом достоверное увеличение этого показателя отмечается уже на ранних этапах операционного вмешательства и сохраняется на протяжении первых 24 часов после операции. В процессе операционного вмешательства вследствие нарушения целостности или проницаемости стенки кишечника может происходить проникновение бактерий и/или их токсинов в кровяное русло. IgM относится к классу иммуноглобулинов, обеспечивающих первичный иммунный ответ, и играет важную роль в элиминации возбудителей из кровеносного русла и активации фагоцитоза. Поэтому регистрируемое повышение в крови IgM в периоперационном периоде следует рассматривать как реакцию иммунной системы на проникновение микроорганизмов и продуктов их метаболизма в системный кровоток. Нормализация содержания IgM в крови наступает на 5-е сутки после операции, что соответствует периоду полураспада этого иммуноглобулина [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований нам не удалось выявить факт снижения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови онкологических больных в периоперационном периоде. Напротив, были получены данные, свидетельствующие о достоверном увеличении содержания иммуноглобулина М в сыворотке крови этих пациентов. Полученные данные указывают на то, что назначение препаратов иммуноглобулинов должно проводиться с осторожностью, принимая во внимание сывороточный уровень соответствующих белков, поскольку введение этих препаратов может сопровождаться рядом осложнений, среди которых наиболее опасными являются острая почечная недостаточность и анафилактический шок [1]. Таким образом, следует рекомендовать постоперационный мониторинг уровня сывороточных антител для принятия решения о назначении пациенту в периоперационный период заместительной иммунотерапии препаратами иммуноглобулина.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что в периоперационном периоде у онкологических больных наблюдается достоверное изменение содержания в крови только IgM. При этом достоверное увеличение этого показателя отмечается уже на ранних этапах операционного вмешательства и сохраняется на протяжении первых 24 часов после операции. В процессе операционного вмешательства вследствие нарушения целостности или проницаемости стенки кишечника может происходить проникновение бактерий и/или их токсинов в кровяное русло. IgM относится к классу иммуноглобулинов, обеспечивающих первичный иммунный ответ, и играет важную роль в элиминации возбудителей из кровеносного русла и активации фагоцитоза. Поэтому регистрируемое повышение в крови IgM в периоперационном периоде следует рассматривать как реакцию иммунной системы на проникновение микроорганизмов и продуктов их метаболизма в системный кровоток. Нормализация содержания IgM в крови наступает на 5-е сутки после операции, что соответствует периоду полураспада этого иммуноглобулина [8].

Работа поддержана грантом РФФИ 11-04-96037p_урал_a и Администрацией Пермского края.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вышковский Г.Л. Регистр Лекарственных средств России. — М.: РЛС-2009, 2008. — 672 с.
2. Гельфанд Б.Р. Антибиотики при абдоминальной хирургической инфекции // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — № 11. — С. 11–15.
3. Климович В.Б. Регуляторные эффекты иммуноглобулинов // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 16–17.
4. Berlot G., Viviani M. Immunoglobulins in sepsis // Adv. In. Sepsis. — 2007. — Vol. 6, N 2. — P. 41–46.
5. Dietz S. Low levels of immunoglobulin G in patients with sepsis or septic shock: a signum mali ominis? // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14. — P. 26.
6. Jenson H.B., Pollock B.H. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis // Semin. Perinatol. — 1998. — Vol. 22. — P. 50–63.
7. Kyles B.D.M., Baltimore J. Adjunctive use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin therapy in sepsis: a case report // Am. J. Crit. Care. — 2005. — Vol. 14, N 2. — P. 109–112.
8. Maier R.V. Pathogenesis of Multiple Organ Dysfunction Syndrome — Endotoxin, Inflammatory Cells, and Their Mediators: Cytokines and Reactive Oxygen Species // Surgical Infections. — 2000. — Vol. 1, N 3. — P. 197–205.
9. Pildal J., Gotzsche P.C. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 39. — P. 38–46.
10. Tabata N., Azuma E., Masuda S.-I., Ido M. et al. Transient low level of IgG3 induced by sepsis // Pediatrics International. — 1995. — Vol. 37, N 2. — P. 201–202.
11. Talmor M. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134. — P. 81–87.

Сведения об авторах

Плужникова Наталья Андреевна – аспирант лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

Анисимова Наталья Юрьевна – старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, кандидат медицинских наук

Лебединская Ольга Витальевна – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, доктор медицинских наук (614039, г. Пермь, ул. П. Осипенко, д. 61, кв. 74; e-mail: lebedinska@mail.ru)

Цветков Дмитрий Сергеевич – старший научный сотрудник отдела реанимации интенсивной терапии № 4 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, кандидат медицинских наук

Годовалов Анатолий Петрович – ассистент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Киселевский Михаил Валентинович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН