

© М. М. Плисс, М. Б. Фишман, В. М. Седов, 2015
УДК 616.345/351-006.6-089-06:612.017.1

М. М. Плисс, М. Б. Фишман, В. М. Седов

ИММУННЫЙ ОТВЕТ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России

Ключевые слова: колоректальный рак, послеоперационный период, иммунный ответ, интерлейкины

Введение. Известно, что в ответ на хирургическое вмешательство возникает как иммунный, так и воспалительный ответ, который может быть причиной возникновения послеоперационных инфекций [13]. Раннее восстановление иммунокомпетентности организма играет большую роль в уменьшении числа рецидивов и послеоперационной динамики заболевания [4, 9]. Колоректальный рак (КРР) является третьей по частоте причиной смерти среди онкологических пациентов, а основным методом лечения остаётся хирургический [10]. Как известно, в ходе лапароскопических операций при КРР минимизируются травматизация брюшины, операционные повреждения тканей, что ведет к уменьшению рефлекторного и гуморального иммунного ответа, проявляется меньшей длительностью послеоперационного пареза кишечника и частотой послеоперационных осложнений, менее выраженным послеоперационным болевым синдромом, более быстрым послеоперационным восстановлением, меньшим койко-днем по сравнению с открытым доступом. Обнаружены прямые зависимости степени выраженности иммунного ответа на опухолевые процессы и репарацию в клеточной иммунной системе, т. е. ответ на оперативное вмешательство [7]. Цитокины — белковые сигнальные молекулы — могут рассматриваться как биомаркёры активной фазы иммунного ответа, связанной напрямую с уровнем хирургической травмы, могут потенциально отражать динамику течения послеоперационного периода [12] и восстановление иммунного гомеостаза [4], быть индикатором возникновения инфекционных

осложнений и локального рецидивирования [4]. Также они имеют значение в долгосрочном прогнозировании [12]. Особенно это касается IL-6, повышение которого обычно рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор [1, 3, 5, 8, 14]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов отражает состояние иммунной системы в ответ на оперативный доступ, операционную травму [2, 11]. В то же время, в ряде исследований такой связи не обнаружено [7]. В группе пациентов, оперированных с использованием лапароскопической техники, обычно имеет место меньшая выраженность системного воспалительного ответа [3, 7]. Хотя причинно-следственная связь между раком толстой кишки и воспалением хорошо известна [14], возможная зависимость между типом операционного пособия при раке толстой кишки и быстрыми кратковременными гуморальными реакциями организма недостаточно исследована [10].

Задача исследования — установить корреляцию между характером иммунного ответа организма с типом операционного доступа.

Материал и методы. В период с 2013 по 2014 г. наблюдали 28 пациентов, оперированных по поводу верифицированных злокачественных новообразований ободочной кишки (ЗНО). Оперированные пациенты разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 13 пациентов, оперированных с использованием лапароскопических технологий, возраст (64±18) лет, 6 мужчин и 7 женщин. Во 2-ю — вошли больные, оперированные традиционным лапаротомным доступом, возраст (67±16) лет, 7 мужчин и 8 женщин. В обеих группах протокол забора образцов крови (8 мл) был един: до оперативного вмешательства, на 1-, 3-, 7-й день после оперативного вмешательства. Критериями включения в группы являлись наличие верифицированной первичной опухоли (аденокарциномы), плановое оперативное вмешательство, без

Сведения об авторах:

Плисс Михаил Михайлович (e-mail: dr.m.pliss@gmail.com), Фишман Михаил Борисович (e-mail: michaelfishman@mail.ru), Седов Валерий Михайлович (e-mail: vmshedov@spmu.rssi.ru), кафедра факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

предшествующей химиолучевой терапии, резектабельность опухоли, возможность наложения первичного анастомоза, отсутствие вторичных метастазов. Критериями исключения являлись наличие вторичных метастатических очагов, карциноматоз брюшины, прорастание опухоли в соседние органы, ткани, наложение протективных стом, возникновение послеоперационных осложнений.

С целью исследования иммунного ответа организма на оперативное вмешательство, как показателя степени инвазивности оперативного доступа (лапароскопического и традиционного), определяли уровень про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови: TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 [4]. Общеклинические данные включали время восстановления перистальтики, отхождения газов и появления стула, сроки пребывания в стационаре после оперативного вмешательства. Стадирование KPP (классификация TNM, морфологическая оценка в соответствии с G-градациями по Dukes и Astler—Coller).

У 16 пациентов имелось поражение регионарных лимфатических узлов (T3–4 N1M0, Dukes C1–C2, Astler—Coller C2), у 13 — поражение лимфатического аппарата не выявлено (T3–4 N0M0, Dukes A–B, Astler—Coller A–B2). В обеих группах образцы венозной крови после центрифугирования хранились при -70°C . Анализ уровня цитокинов проводили в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов методом массивов с предварительной калибровкой по контрольным эталонным кюветам. При обработке данных использовали стандартный программный пакет SigmaPlot V.1.1, LaTeX.

Результаты и обсуждение. Во 2-й группе послеоперационный уровень сывороточных цитокинов был повышен для цитокинов IL-2, IL-6, IL-10. Максимальный уровень подъема IL-6 составил (48 ± 3) пк/мл, достигнутый к 1-м послеоперационным суткам, далее уровень последовательно снижался, к 3-м суткам — (34 ± 2) пк/мл, к 7-м суткам — (15 ± 1) пк/мл. Максимальный уровень подъема IL-2 был на 3-и сутки и составил $(8,4\pm 0,6)$ пк/мл, к 7-м суткам уровень снизился до $(4\pm 0,2)$ пк/мл. Уровень IL-10 был максимален на 1-е сутки — $(12\pm 0,1)$ пк/мл, с постепенным снижением на 3-и сутки — $(7,3\pm 0,3)$ и к 7-м суткам до $(6,8\pm 0,1)$ пк/мл.

В 1-й группе изменений в уровнях IL-1b не отмечено, максимальные уровни IL-6 были в 1-е сутки — $(44,8\pm 0,3)$ пк/мл, к 3-м суткам — снизился до $(9,1\pm 0,2)$ пк/мл, к 7-м — возвратился к дооперационным значениям. Уровни IL-2, IL-10 на 7-е сутки составляли $(6,75\pm 0,4)$ и $(8,5\pm 0,3)$ пк/мл соответственно.

Проведенный нами анализ маркеров острой фазы гуморального ответа показывает существенное постоперационное повышение IL-2, IL-6, IL-10, что соответствует данным литературы [5, 10, 12]. Характер изменения уровней IL-2 и IL-10 имел различную послеоперационную динамику в обеих группах. В 1-й группе их концентрация имела плавно нарастающий характер, видимо, отражающий динамику репаративного процесса,

а во 2-й — концентрация достигала своего максимума в 1-е сутки, а затем выходила на линейный уровень. Такой характер изменения уровней цитокинов может быть интерпретирован как максимальный ответ на массивную травму тканей при традиционно выполненной операции. При лапароскопически выполненной операции фаза послеоперационного подъема IL-6 на $(46\pm 5,7)\%$ короче, чем при традиционном доступе, не отличаясь по амплитуде.

В 1-й группе восстановление перистальтики происходило спустя $(120\pm 9,4)$ ч после окончания оперативного вмешательства, во 2-й — через $(71\pm 5,66)$ ч, отхождение газов началось через $(120\pm 9,4)$ и $(74\pm 3,3)$ ч соответственно. Стул после оперативного вмешательства в группе традиционно оперированных пациентов был через $(121\pm 6,14)$, а в группе оперированных лапароскопически — через $(74,5\pm 5,6)$ ч. В 1-й группе необходимость в наркотических анальгетиках была в течение $(180\pm 5,3)$ ч после операции, во 2-й группе — $(53,5\pm 3,91)$ ч. Сроки пребывания в стационаре после оперативного вмешательства составили в 1-й группе (5 ± 1) день и во 2-й — (10 ± 3) дня.

Таким образом, вышеуказанные показатели демонстрируют динамику в сторону уменьшения срока послеоперационного пребывания в стационаре, начала приема обычной пищи, прекращения послеоперационного пареза кишечника в группе пациентов, оперированных лапароскопическим способом. Это объясняется минимизацией операционного повреждения тканей, вызывающих как рефлекторные, так и непосредственные гуморальные эффекты [10].

Выводы. 1. Изменение уровня цитокинов в сыворотке крови отражает степень инвазивности оперативного вмешательства.

2. Эндовидеохирургическая методика, как менее травматичная, обеспечивает быстрейшую реабилитацию пациента в послеоперационном периоде.

3. Высокие уровни IL-10 в послеоперационный период можно рассматривать как предиктор развития локального воспалительного процесса, индикатор возможных инфекционных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Belluco C., Nitti D., Frantz M. et al. Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2000. № 7. P. 133–138.
- Bolla G., Tuzzato G. Immunologic postoperative competence after laparoscopy versus laparotomy // *Surg. Endosc.* 2003. № 17. P. 1247–1250.

3. Bunker S., Haug U., Kelly F.M. et al. Toward standardized high-throughput serum diagnostics: multiplex-protein array identifies IL-8 and VEGF as serum markers for colon cancer // *J. Biomol. Screen.* 2011. № 16. P. 1018–1026.
4. Evans C., Galustian C., Kumar D. et al. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors // *Am. J. Surg.* 2009. № 197. P. 238–245.
5. Galizia G., Orditura M., Romano C. et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery // *Clin. Immunol.* 2002. № 102. P. 169–178.
6. Han S.A., Lee W.Y., Park C.M. et al. Comparison of immunologic outcomes of laparoscopic vs open approaches in clinical stage III colorectal cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2010. № 25. P. 631–638.
7. Hegarty N., Dasgupta P. Immunological aspects of minimally invasive oncologic surgery // *Curr. Opin. Urol.* 2008. № 18. P. 129–133.
8. Klampfer L. Cytokines, inflammation and colon cancer // *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2011. № 11. P. 451–464.
9. Lacy A.M., Delgado S., Castells A. et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer // *Ann. Surg.* 2008. № 248. P. 1–7.
10. Liu C., Liu J., Zhang S. Laparoscopic versus conventional open surgery for immune function in patients with colorectal cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2011. № 26. P. 1375–1385.
11. Ordemann J., Jacobi C.A., Schwenk W. et al. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections // *Surg. Endosc.* 2001. № 15. P. 600–608.
12. Pascual M., Alonso S., Pares D. et al. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer // *Brit. J. Surg.* 2011. № 98. P. 50–59.
13. Schnuriger B., Barmparas G., Branco B.C. et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature // *Am. J. Surg.* 2011. № 201. P. 111–121.
14. Seruga B., Zhang H., Bernstein L.J. et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2008. № 8. P. 887–899.

Поступила в редакцию 17.06.2015 г.

М. М. Плисс, М. Б. Фишман, В. М. Седов

IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN POSTOPERATIVE PERIOD

I.P.Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University

It was shown by the authors that changes of the level of cytokines reflected the degree of invasiveness of operative intervention. The endovideosurgical approach was less traumatic and provided a rapid rehabilitation of the patients in postoperative period. It is possible to consider the high levels of IL-10 as a predictor of development of local inflammatory process and as an indicator of probable infectious complications in postoperative period.

Key words: *colorectal cancer, postoperative period, immune response, interleukine*