

3. Вероятность несостоятельности культи червеобразного отростка в случае деструктивных изменений его основания и наличия осложненного аппендицита диктует необходимость выполнения аппендэктомии с погружением культи в купол слепой кишки, что может быть реализовано в ходе лапароскопически ассистированного варианта малоинвазивной аппендэктомии.

4. По ходу лапароскопической аппендэктомии, при диаметре основания аппендикса более 8 мм, возможно клипирование его культи двумя клипсами, длиной 8 мм, которые должны быть направлены навстречу друг другу. При этом необходимо произвести поворот аппендикса вокруг его оси зажимом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прудков М. И. Основы минимально инвазивной хирургии. — Екатеринбург, 2007. — С. 63.

2. Святовец С. С., Кропачева Е. И., Качалов С. Н., Конавалов В. А. // Эндоскопическая хирургия. — 2009. — № 1. — С. 203.

3. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю., Будинский А. Н. и др. // Эндоскоп. хирургия. — 2008. — № 2 — С. 24—27.

4. Kouhia S. T., Heiskanen J. T., Huttunen R., et al. // British Journal of Surgery. — 2010. — Vol. 97. — P. 1395—1400.

5. Sajid M. S., Khan M. A., Cheek E., et al. // Can J Surg. — 2009. — Vol. 52, № 2. — P. 129—134.

6. Sauerland S., Lefering R., Neugebauer E. A. // Cochrane Database Syst Rev. — 2004. — № 4 — P. 1546.

Контактная информация

Бебуришвили Андрей Георгиевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: beburishvili@mail.ru.

УДК 616.441-006.6-031.72:612.1701].001.891.53-07(045)

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСОВ ПРИ Фолликулярной форме рака щитовидной железы В ДИНАМИКЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕОПЛАЗИИ

В. Н. Плохов*, Е. В. Зяблов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков, Е. И. Катеруша

Кафедра онкологии с курсом онкологии ФУВ ВолгГМУ,
Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского*

В работе представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений авторов относительно выявления закономерностей расстройств иммунного и цитокинового статусов у больных фолликулярной формой рака щитовидной железы в динамике распространения неоплазии.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, иммунный статус, цитокиновый статус.

MECHANISMS OF REGULARITIES OF IMMUNITY AND CYTOKINE STATUS DISORDERS WITH FOLLICULAR FORM OF THYROID CANCER IN NEOPLASM PROLIFERATION

V. N. Plokhov, E. V. Zyablov, N. P. Chesnokova, V. Yu. Barsukov, E. I. Katerusha

The article deals with the analysis of literature data alongside with the analysis of the authors' own observations concerning revelation of regularities of immunity and cytokine status disorders in patients with follicular form of thyroid cancer in the course of neoplasm proliferation.

Key words: thyroid cancer, immunity status, cytokine status.

В последние годы отмечается рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), несмотря на совершенствование принципов диагностики и комплексной терапии заболевания. Так, за период с 1995 по 2008 г. заболеваемость РЩЖ в России возросла с 2,8 до 6,3 случаев на 100000 населения [1, 4, 5, 9, 10].

Как свидетельствуют данные литературы, зачастую процесс малигнизации клеток сочетается с нару-

шением баланса цитокинов и развитием иммунодефицитных состояний, являющихся факторами риска динамического развития неоплазии с формированием всех признаков заболевания. При этом развитие неоплазий не только индуцирует системный ответ Т- и В-лимфоцитов на онкоантигены, но и, в свою очередь, нередко обуславливается недостаточностью специфических механизмов защиты, обеспечивающих имму-

нологический надзор за внутренней средой и элиминацию клеток, подвергшихся онкогенной трансформации [3, 6, 7, 9].

В изученной нами литературе практически отсутствуют систематизированные сведения о состоянии иммунологических механизмов защиты при высококодифференцированных формах РЩЖ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установление закономерностей расстройств иммунного и цитокинового статусов при фолликулярной форме РЩЖ в динамике распространения опухолевого процесса.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена сравнительная оценка показателей иммунного и цитокинового статусов у больных фолликулярной формой РЩЖ с I—II стадиями (Т1-2N0M0) и III—IV стадиями заболевания (Т3-4N0M0, Т1-4N1M0), находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского, в Дорожной клинической больнице на ст. Саратов II, в Отделенческой клинической больнице на ст. Волгоград-1 за период с 2007 по 2010 гг.

В группы наблюдения были включены 70 больных фолликулярной формой РЩЖ (средний возраст составил 53,8 лет). I группу наблюдения составили 36 пациентов с I—II стадиями развития неоплазии, во II группу вошли 34 пациента с III—IV стадиями распространения опухолевого процесса. Группу сравнения составили 35 практически здоровых людей (средний возраст — 54,5 лет). Причем по полу больные распределились следующим образом: в I группу наблюдения было включено 64 % женщин и 36 % муж-

чин, во II группу наблюдения — 67,6 % женщин и 32,4 % мужчин. В контрольной группе — 65,7 % женщин и 34,3 % мужчин.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3-, CD4-, CD8-Т-лимфоцитов), CD19-В-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов периферической крови проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). Одновременно определяли содержание в крови иммуноглобулинов классов G, A, M (IgG, IgA, IgM) методом радиальной иммунодиффузии. Исследование уровня цитокинов [интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ)] в сыворотке крови проводили на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (Москва) с помощью иммуноферментных тест-систем, основанных на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Указанные показатели определяли на момент поступления в стационар до начала проведения комплексной терапии. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica 99 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc», Москва, 1999); «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как оказалось, на I—II стадиях развития фолликулярной формы РЩЖ не выявлено статистически значимого снижения процентного содержания CD3-Т-лимфоцитов в крови (табл. 1).

Таблица 1

Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов у больных фолликулярной формой РЩЖ при I—II и III—IV стадиях заболевания, %

Исследуемые показатели	Контрольная группа		Фолликулярная форма РЩЖ					
			I—II стадии			III—IV стадии		
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>N</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>P</i>	<i>N</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>P</i>
CD3	35	61,70 ± 3,68	36	52,70 ± 2,81	<i>P</i> > 0,05	34	34,30 ± 1,58	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD4	35	40,30 ± 2,85	36	31,10 ± 1,63	<i>P</i> < 0,01	34	19,90 ± 1,51	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD8	35	22,10 ± 1,93	36	20,90 ± 1,58	<i>P</i> > 0,05	34	17,30 ± 1,31	<i>P</i> < 0,05 <i>P1</i> > 0,05
CD4/CD8	35	1,820 ± 0,061	36	1,490 ± 0,053	<i>P</i> < 0,001	34	1,150 ± 0,035	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD16	35	17,80 ± 0,66	36	15,30 ± 0,75	<i>P</i> < 0,05	34	13,90 ± 0,68	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> > 0,05

Примечание. *P* рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; *P1* рассчитано по отношению к I—II стадиям заболевания.

Как известно, CD3-Т-лимфоциты представлены субпопуляциями CD4-Т-лимфоцитов-хелперов, CD8-Т-лимфоцитов-киллеров и продуцентов лимфокинов.

Результаты исследований показали, что уже на ранних стадиях развития неоплазии (I—II стадии) у больных фолликулярной формой РЩЖ имело место снижение уров-

ния в крови субпопуляций CD4-T-лимфоцитов, прогрессирующее на III—IV стадиях распространения неоплазии.

Количество CD8-T-лимфоцитов в крови при фолликулярной форме РЦЖ оставалось в пределах нормы на ранних стадиях распространения неоплазии и снижалось лишь при III—IV стадиях заболевания. Соотношение CD4/CD8-T-лимфоцитов прогрессирующе снижалось по мере распространения неоплазии (табл. 1).

Обращает на себя внимание факт и выраженного уменьшения в крови уровня CD16-лимфоцитов в динамике распространения неоплазии. Полученные данные свидетельствуют о подавлении антителозависимого цитолиза опухолевых клеток NK-клетками как на ранних стадиях фолликулярной формы РЦЖ, так и на III—IV стадиях развития процессов метастазирования.

Таким образом, одним из закономерных паранеопластических расстройств при фолликулярной форме

РЦЖ является подавление клеточного звена иммунитета против малигнизированных клеток уже на ранних стадиях развития неоплазии, обеспечиваемого T-системой лимфоцитов и NK-клетками и прогрессирующего на поздних стадиях опухолевого процесса.

Далее представлялось целесообразным выяснить состояние гуморального звена иммунитета в динамике опухолевой прогрессии у больных фолликулярной формой РЦЖ в процессе анализа показателей содержания в крови пациентов иммуноглобулинов классов G, A, M, а также представительства субпопуляций CD19-B-лимфоцитов.

Как оказалось, у пациентов с I—II стадиями распространения неоплазии при фолликулярной форме РЦЖ не возникало сколько-нибудь выраженных сдвигов со стороны содержания в крови иммуноглобулинов G, A, M, а также уровня CD19-B-лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня иммуноглобулинов и CD19-B-лимфоцитов в крови у больных фолликулярной формой РЦЖ при I—II и III—IV стадиях заболевания

Исследуемые показатели	Контрольная группа		Фолликулярная форма РЦЖ					
			I—II стадии			III—IV стадии		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
IgG, г/л	35	15,630 ± 0,412	36	15,120 ± 0,375	<i>P</i> > 0,05	34	14,250 ± 0,341	<i>P</i> < 0,05 <i>P1</i> > 0,05
IgA, г/л	35	3,240 ± 0,185	36	2,840 ± 0,164	<i>P</i> > 0,05	34	2,650 ± 0,148	<i>P</i> < 0,05 <i>P1</i> > 0,05
IgM, г/л	35	1,760 ± 0,074	36	1,620 ± 0,056	<i>P</i> > 0,05	34	1,510 ± 0,062	<i>P</i> < 0,05 <i>P1</i> > 0,05
CD19, %	35	20,30 ± 1,53	36	18,20 ± 1,39	<i>P</i> > 0,05	34	15,60 ± 1,28	<i>P</i> < 0,05 <i>P1</i> > 0,05

Примечание. *P* рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; *P1* рассчитано по отношению к I—II стадиям заболевания.

Таким образом, развитие начальных стадий канцерогенеза при фолликулярной форме РЦЖ связано с недостаточностью клеточно-опосредованных механизмов защиты, опережающих развитие изменений со стороны гуморального звена иммунитета. Однако уже на III—IV стадиях распространения фолликулярной формы РЦЖ имело место снижение представительства в крови субпопуляции CD19-B-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов классов G, A, M.

Как известно, активность иммунной системы организма находится в тесном взаимодействии с цитокиновым статусом, поскольку лимфоидная ткань, наряду с моноцитарно-макрофагальными, эндотелиальными клетками и фибробластами, является источником синтеза многих цитокинов [2, 6, 8].

Выявленный нами иммунодефицит по B- и T-системам лимфоцитов, а также NK-клеток, безусловно, указывает на возможное нарушение цитокинового статуса при фолликулярной форме РЦЖ.

Однако в изученной нами литературе отсутствуют сведения о характере изменения уровня провоспа-

лительных цитокинов в крови при фолликулярной форме РЦЖ.

Как показали результаты исследований, у больных фолликулярной формой РЦЖ уровень ИЛ-1 в крови возрастал уже на I—II стадиях распространения неоплазии, по сравнению с показателем группы контроля, и оставался стабильно высоким при III—IV стадиях развития опухолевого процесса (табл. 3).

Далее представлялось целесообразным исследование содержания в крови больных фолликулярной формой неоплазии ИЛ-6.

Было выявлено, что содержание ИЛ-6 в крови больных фолликулярной формой РЦЖ при I—II стадиях распространения неоплазии не отличалось от показателей контрольной группы, возрастая лишь при III—IV стадиях распространения опухолевого процесса.

При определении содержания в крови у больных фолликулярной формой РЦЖ ФНО-α и ГКСФ было установлено возрастание их уровней уже при I—II стадиях распространения неоплазии и еще большее увеличение при III—IV стадиях развития заболевания.

Показатели содержания уровня цитокинов в крови у больных фолликулярной формой РЦЖ при I—II и III—IV стадиях заболевания, пг/мл

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Фолликулярная форма РЦЖ					
			I—II стадии			III—IV стадии		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
ИЛ-1	35	16,30 ± 0,73	36	19,40 ± 0,97	<i>P</i> < 0,05	35	22,30 ± 1,12	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> > 0,05
ИЛ-6	35	5,20 ± 0,26	36	5,90 ± 0,31	<i>P</i> > 0,05	35	6,50 ± 0,35	<i>P</i> < 0,01 <i>P1</i> > 0,05
ФНО-α	35	11,80 ± 0,59	36	15,80 ± 0,76	<i>P</i> < 0,001	35	18,60 ± 1,02	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,05
ГКСФ	35	3,80 ± 0,19	36	4,50 ± 0,23	<i>P</i> < 0,05	35	5,30 ± 0,28	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,05

Примечание. *P* рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; *P1* рассчитано по отношению к I—II стадиям заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенных выше данных относительно сравнительной оценки иммунного и цитокинового статусов в динамике распространения неоплазии при фолликулярной форме РЦЖ позволил сделать следующие выводы:

1. К числу закономерных паранеопластических расстройств при фолликулярной форме РЦЖ относится развитие В- и Т-зависимого иммунодефицитного состояния.
2. При фолликулярной форме РЦЖ недостаточность Т-зависимого иммунодефицита опережает развитие В-зависимого иммунодефицита, на что указывает снижение содержания в крови CD4-Т-лимфоцитов, а также отношения CD4/CD8-Т-лимфоцитов при I—II стадиях распространения неоплазии, в то время как уровень иммуноглобулинов G, A, M, а также процентное содержание В-лимфоцитов не изменяются.
3. При фолликулярной форме РЦЖ обнаруживается параллелизм между стадиями распространения неоплазии (от I—II до III—IV стадий) и прогрессирующим снижением содержания в крови CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, а также падением процентного содержания CD8-Т-лимфоцитов на поздних стадиях неоплазии.
4. Иммунодефицит по В-системе лимфоцитов при фолликулярной форме РЦЖ развивается лишь на III—IV стадиях распространения неоплазии.
5. Закономерностью изменений цитокинового статуса при фолликулярной форме РЦЖ является увеличение содержания в крови ИЛ-1, ФНО-α и ГКСФ, коррелирующее со степенью распространения неоплазии и достигающее максимума при III—IV стадиях заболевания.
6. Уровень ИЛ-6 в крови при фолликулярной форме РЦЖ возрастает лишь на поздних метастатических стадиях опухолевого процесса.

7. Мониторинг показателей содержания в крови CD4-Т-лимфоцитов, CD8-Т-лимфоцитов, CD19-В-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, IgG, IgA, IgM, а также ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ГКСФ может быть использован для оценки эффективности комплексной терапии фолликулярной формы РЦЖ и степени распространения неоплазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А. С. // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 35—41.
2. Бережная Н. М. // Онкология. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 86—93.
3. Гадецкая Н. А., Гривцова Л. Ю., Кадагидзе З. Г. // Маммология. — 2006. — № 2. — С. 63—67.
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (прил. 1).
5. Кондратьева Т. Т., Павловская А. И., Врублевская Е. А. // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 9—16.
6. Телетаева Г. М. // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 211—218.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4—6.
8. Fidler I. J., et al. // J. Cell Biochem. — 2007. — Vol. 101, № 4. — P. 927—936.
9. Fryknas M., Wickenberg Bolin U., Goransson H., et al. // Tumour Biol. — 2006. — Vol. 27, № 4. — P. 211—220.
10. Kebebew E., Peng M., Reiff E., et al. // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 242, № 3. — P. 353—363.

Контактная информация

Зяблов Евгений Вячеславович — аспирант кафедры патологической физиологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, e-mail: doc216@rambler.ru.