УДК 616.33-006.6-089-074

ДИНАМИКА ИММУНОГЛОБУЛИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Л.В. Матвеева, В.М. Горяев, А.Н. Чудайкин,
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, г. Саранск

Матвеева Любовь Васильевна *– e-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru*

Для изучения иммуноглобулинового профиля крови и определения его диагностической ценности при раке желудка были обследованы 20 больных до и после оперативного вмешательства и 30 клинически здоровых лиц. У больных раком желудка до операции отмечалось увеличение количества иммуноглобулина (Ig)G_3, IgM, IgA, IgE, снижение содержания IgG_2. После оперативного вмешательства у больных наблюдалось увеличение количества всех изотипов IgG, IgE, уменьшение IgM и IgA относительно данных контрольной группы и дооперационных значений больных.

Ключевые слова: иммуноглобулин, рак желудка, хирургическое лечение.

To study the profile of immunoglobulin levels and determine its diagnostic value in gastric cancer were examined 20 patients before and after surgery and 30 healthy subjects. In patients with gastric cancer showed an increase to the operation of an immunoglobulin (Ig) G_3, IgM, IgA, IgE, reduction of IgG_2. After surgery in patients, an increase in the number of all isotypes IgG, IgE, IgM and IgA reduction on the data of the control group and patients with preoperative values.

Key words: immunoglobulin, stomach cancer, surgical treatment.

Введение

В Республике Мордовия первичная заболеваемость населения раком желудка на 100 000 взрослого населения в 2005 г. составляла 39,2, в 2006 г. – 38,9, в 2007 г. – 39,5, в 2008 г. – 38,6, в 2009 г. – 36,1 [1]. При наблюдающейся тенденции к снижению первичной заболеваемости более 70% случаев рака желудка диагностируется на III–IV стадии опухолевого процесса, что обусловливает высокую летальность и подчеркивает актуальность проблемы.

По данным ряда ученых [2, 3] хирургическая тактика лечения онкологических больных сопровождается высоким риском развития послеоперационных осложнений. Установлено, что в генезе гнойно-септических осложнений наряду с вирулентностью микроорганизмов ведущую роль играет иммунореактивность пациента.

На современном этапе активно продолжается изучение иммунопатологических процессов канцерогенеза и поиск прогностических факторов осложнений лечения онкологических больных.

Цель исследования: изучить изменения иммуноглобулинового профиля крови у больных раком желудка на фоне хирургического лечения и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 30 клинически здоровых лиц (контрольная группа), подобранных по принципу случайной выборки, не имеющих на момент обследования клинических, лабораторных и инструментальных (ЭГДС) признаков обострения гастропатологии, и 20 больных раком желудка до (1-я группа) и после (2-я группа) оперативного вмешательства (на 3-й день после гастрэктомии по Гиляровичу с лимфодиссекцией D1-D2). Средний возраст обследуемых контрольной группы составил 36,2±10,3 года, количество мужчин в группе – 53,3%, женщин – 46,7%. Возраст больных раком желудка, проходивших лечение в Мордовском республиканском онкологическом диспансере в 2012–2013 гг., в среднем составил 55,05±5,2 года. Среди них мужчин было 45%, женщин – 55%. II стадия опухолевого процесса была определена у 40% пациентов, III – у 50%, IV – у 10%. При гистологическом исследовании в 80% случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки (G1 – у 5% больных, G2 – у 15%, G3 – у 50%, G4 – у 10%), в 20% – перстневидноклеточный рак.

Кровь в объеме 5 мл забиралась при получении информированного согласия обследуемых в утренние часы натощак из локтевой вены в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (+20...25°С). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше -20°С до комплектации, необходимой для заполнения микропланшета тест-системы для иммуноферментного анализа (не более 6 недель).

Количество иммуноглобулинов классов M, G, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Manchini с использованием моноспецифических сывороток (НИИ эпидемиологии и микробиологии, г. Нижний Новгород). Уровни изотипов IgG, sIgA, IgE в сыворотке крови обследуемых определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), следуя приложенным инструкциям. Фирмой-производителем диагностических тест-систем рекомендовано считать нормальным уровень IgG в диапазоне 7,0–16,0 мг/мл, IgG_1 – 4,9–11,4 мг/мл, IgG_2 – 1,5–6,4 мг/мл, IgG_3 – 0,2–1,1 мг/мл, IgG_4 – 0,08–1,4 мг/мл, sIgA – 1,69–5,47 мг/л, IgE – 0–100 МЕ/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excel 7.0 с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). О значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента – t и степени вероятности – p. Достоверными считали различия при $p \leqslant 0,05$. Вычисляли коэффициент диагностической ценности показателей (K_j) по формуле А.Д. Горелика и В.А. Скрипкина [5]: $K_j = 2 \times (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (M_1 - M_2)^2$, где σ_1, σ_2 – среднее квадратическое отклонение, M_1 и M_2 – средняя арифметическая величина показателя. Считали, что чем меньше величина K_j, тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня нормы и тем выше его диагностическая ценность.

Результаты и их обсуждение

У больных раком желудка, обследованных до и после хирургического лечения, были выявлены статистически значимые изменения иммуноглобулинового профиля крови.

Средний уровень IgG у обследованных пациентов (таблица) превышал значения аналогичного показателя контрольной группы в 1-й группе на 31,4% ($p>0,05$), во 2-й – на 104,3% ($p<0,001$), определялось его увеличение на 55,4% ($p<0,001$) во 2-й группе относительно 1-й. Максимальное количество IgG было зафиксировано у больных низкодифференцированным раком желудка: до операции – 18,64 мг/мл, после – 25,58 мг/мл. Хотя следует отметить, что во 2-й группе обследованных зависимости показателя от гистологического типа опухоли не наблюдалось.

ТАБЛИЦА.

Изменения иммуноглобулинов крови у обследованных больных (M±m)

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
IgG, мг/мл	12,45±1,82	16,36±1,93	25,43±2,46***
IgG_1, мг/мл	10,16±1,09	10,89±1,12	11,95±1,15
IgG_2, мг/мл	5,75±0,88	3,32±0,65*	9,41±1,03**
IgG_3, мг/мл	0,93±0,12	1,92±0,14***	2,63±0,24***
IgG_4, мг/мл	0,62±0,09	0,69±0,11	1,45±0,15***
IgM, мг/л	92,55±10,03	199,51±18,54***	122,34±11,03*
IgA, мг/л	171,52±16,39	260,45±21,06***	58,22±4,42***
sIgA, мг/л	2,51±0,25	3,10±0,53	3,14±0,56
IgE, МЕ/мл	40,8±5,60	164,02±13,22***	175,56±15,34***

Примечание: *статистически значимые различия относительно контрольной группы * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.*

Сывороточный уровень изотипов IgG_1, IgG_3 и IgG_4 (рис. 1) в 1-й группе превышал значения аналогичных показателей контрольной группы на 7,2% ($p>0,05$), 106,5% ($p<0,001$) и 11,3% ($p>0,05$) соответственно. Данные изменения могут объясняться генерализованной реакцией организма на

опухолевый процесс, усиленной продукцией антител на онкоантигены и в то же время их низкой аффинностью. Количество IgG_2 было снижено на 42,3% ($p<0,05$), что может быть обусловлено связыванием циркулирующих антител в тканях и развитием иммунокомплексного воспаления.

После оперативного вмешательства у больных наблюдалось увеличение количества IgG всех изотипов относительно значений контрольной группы и 1-й группы больных: IgG_1 – на 17,6% ($p>0,05$) и 9,7% ($p>0,05$), IgG_2 – на 63,7% ($p<0,01$) и 183,4% ($p<0,001$), IgG_3 – на 182,8% ($p<0,001$) и 37% ($p<0,01$), IgG_4 – на 133,9% ($p<0,001$) и 110,1% ($p<0,001$) соответственно. Данные изменения могут быть обусловлены воспалительной реакцией на раневой процесс, что является положительным прогностическим фактором, способствующим репарации ткани и поддержанию иммунного гомеостаза.

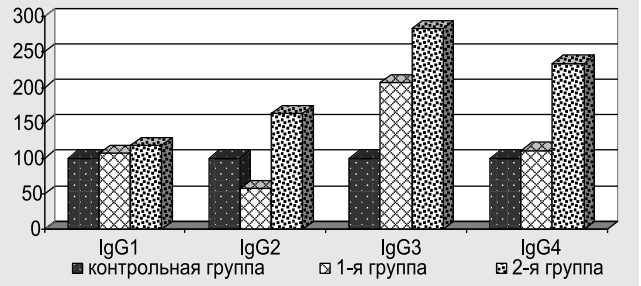

РИС. 1.
Изменения уровня изотипов IgG у больных раком желудка (в %)
Примечание: *значения контрольной группы приняты за 100%.*

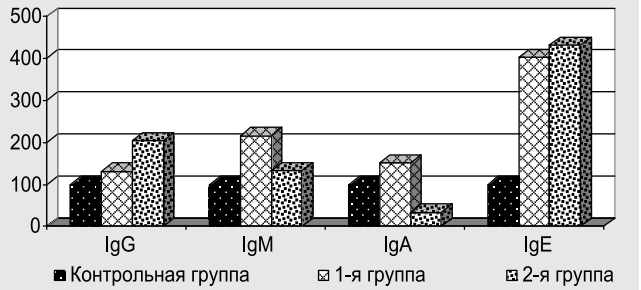

РИС. 2.
Изменения уровня иммуноглобулинов у больных раком желудка (в %)
Примечание: *значения контрольной группы приняты за 100%.*

Содержание IgM у больных раком желудка было увеличено относительно значений контрольной группы: в 1-й группе на 115,6% ($p<0,001$), во 2-й – на 32,2% ($p<0,05$). После операции отмечалось уменьшение показателя на 38,7% ($p<0,05$) относительно значений 1-й группы. Недостаточность IgM, обладающего наибольшей авидностью, наилучшей способностью к активации системы комплемента и индукции комплементопосредованного цитолиза, является прогностически неблагоприятной в отношении развития гнойно-септических осложнений.

Уровень IgA у обследованных больных по сравнению с контрольной группой в 1-й группе был выше на 51,8% ($p<0,001$), во 2-й – ниже на 66% ($p<0,001$), а относительно дооперационных значений уменьшался на 77,6% ($p<0,001$). Дефицит IgA может являться следствием переключения плазматических клеток на синтез IgG увеличение уровня которого наблюдалось у обследуемых больных.

Секреторный IgA у больных до и после оперативного вмешательства проявлял лишь тенденцию к увеличению ($p>0,05$) относительно значений контрольной группы. Данная динамика может быть обусловлена недостаточностью IgA-продуцирующих плазматических клеток вследствие онкотрансформации эпителия, дефицитом образования секреторного компонента, дисбалансом желудочной микробиоты и, как следствие, избыточной продукцией IgA-протеаз, а после гастрэктомии – потерей IgA-продуцентов слизистой оболочки.

Количество общего IgE у обследованных пациентов повышалось относительно значений контрольной группы: в 1-й группе – на 302% ($p<0,001$), во 2-й – на 330,3% ($p<0,001$) (рис. 2). Примечателен тот факт, что при сборе жалоб и анамнеза данных об аллергической предрасположенности не выявлено. Наибольшие значения показателя (261–272 МЕ/мл) определялись у больных высокодифференцированной аденокарциномой антрального отдела желудка, наименьшие (67–79 МЕ/мл) – при низкодифференцированном раке. Гипериммуноглобулинемия Е у большей части больных раком желудка может быть объяснена раздражением слизистых оболочек, угнетением рецепторного аппарата и адгезивной способности эозинофилов и мастоцитов, нарушением участия последних в мукозальном противоопухолевом иммунитете [5].

Наименьшие Kj показателей у больных относительно контрольной группы до операции определились у IgE (0,58), IgG_3 (1,68), IgM (1,73), IgA (4,28), IgG_2 (10,73), после хирургического лечения – у IgE (0,62), IgG_3 (1,09), IgA (1,32), IgG_4 (2,01), IgG (2,61), IgG_2 (6,63), IgM (12,28). Изменения послеоперационных значений показателей относительно предоперационных цифр выявили наибольшую диагностическую ценность у IgA (0,45), IgG_2 (1,60), IgG_4 (2,39), IgM (3,12), IgG (4,75), IgG_3 (6,11).

Заключение

У больных раком желудка до проведения хирургического лечения отмечалось статистически значимое относительно значений практически здоровых лиц увеличение количества IgG3, IgM, IgA, IgE, снижение содержания IgG2.

После оперативного вмешательства у больных наблюдалось увеличение количества всех изотипов IgG и IgE относительно данных контрольной группы и дооперационных значений больных. Уровень sIgA оставался интактным, что требует дополнительного исследования. Содержание IgM и IgA значительно уменьшалось.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической ценности определения иммуноглобулинового профиля крови у больных раком желудка в динамике хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.mednet.ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html

2. Янкин А.В. Скрининг рака желудка. Практ. онкология. 2010. Т. 11. № 2. С. 96-101.

3. Тугуз А.Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных: автореф. дисс. ... д. б. н. Москва, 2002. 48 с.

4. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА. – 1999. – 604 с.

5. Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сепиашвили Р.И. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите. Аллергол. и иммунол. 2005. Т. 6. № 1. С. 38-49.