

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ—ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследовано влияние искусственной общей гипертермии—гипергликемии на иммунологическую реактивность больных раком молочной железы. Установлено, что различные звенья иммунной системы человека дифференцированно реагируют на гипертермию, которая в целом оказывает иммуно-корректирующее воздействие на организм больных раком молочной железы.

В последние годы отмечается значительный прогресс в клиническом применении общей и регионарной гипертермии при комплексном лечении онкологических больных [1]. Принцип гипертермии, как известно, основан на различной термочувствительности опухолевых клеток и здоровых тканей (раковые клетки менее резистентны к высокой температуре, нежели здоровые), а также на прямой зависимости между величиной нагревания и степенью разрушения опухоли. Не вызывает сомнения, что повышение температуры тела до 41°C и выше приводит к серьезным сдвигам в жизненно важных системах и функциях организма (обмен веществ во всех формах его проявления). В этой связи представляет большой интерес состояние иммунной системы организма, принимающей непосредственное участие в контроле за опухолевым ростом [7, 11].

Учитывая актуальность проблемы и недостаточную освещенность ее в литературе, на базе клиники госпитальной хирургии и ЦНИЛ ЛСГМИ проведено исследование иммунологической реактивности больных раком молочной железы, подвергнутых искусственной общей гипертермии—гипергликемии. Обследовано 74 женщины, больных раком молочной железы. Клинические стадии заболевания—с I по IV. У всех больных диагноз заболевания основывался на достоверных клинических признаках и подкреплялся данными гистологического контроля. Возраст больных—18—60 лет. Параллельно определялись иммунологические показатели у 80 здоровых женщин (контроль).

Иммунологический статус больных и здоровых женщин определялся с помощью следующих методов: Е-РОК [12]—количественная характеристика Т-лимфоцитов крови («активные» и «тотальные» Т-розетки); РБТЛ на ФГА [6]—функциональная характеристика лимфоцитов крови; В-розеткообразование с зимозаном—количественная характеристика В-лимфоцитов [3, 13]; определение уровня иммуноглобулинов крови класса М, G, A по Манчини; показатель макрофагальной трансформации мононуклеаров (ПМТМ) крови [4]—характеристика макрофагального звена иммунитета; абсолютное количество циркулирующих лимфоцитов. Пробы крови для исследования брали до сеанса гипертермии, на 1, 3, 7, 14, 20, 30, 40-й день после гипертермии.

Гипертермия проводилась с помощью аппликаций всей поверхности тела пациента (кроме головы и шеи) прогретым озокеритом—модифи-

кация метода Pettigrew [15], но без нагревания вдыхаемой газовой смеси при искусственной вентиляции легких. Голова охлаждалась с помощью установки для краниocereбральной гипотермии. Сеанс гипертермии проводился в условиях общей анестезии и искусственной вентиляции легких с гипероксигенацией. Температура тела во время сеанса (4—5 часов) поддерживалась на уровне 41—42°C и измерялась в пищеводе, прямой кишке, подкожной клетчатке, опухоли, наружном слуховом проходе.

Учитывая известную особенность опухолевых клеток—способность к интенсивному гликолизу [16], мы применяли искусственную гипергликемию с целью избирательного переокисления опухоли (накопление в ней молочной кислоты приводит к снижению рН опухоли, а соответственно и резистентности к повреждающему действию высокой температуры, в то время как рН здоровой ткани снижается незначительно). Принято считать, что в результате переокисления опухоли (рН—5,8—6,5), которое наступает при уровне сахара в крови не ниже 400 мг%, и повышения температуры до 42°C происходит воздействие на мембраны лизосом опухолевых клеток. Это приводит к высвобождению и активации гидролитических ферментов. Цитолитическая реакция, достигнув здоровой ткани (нормальное рН), прекращается, в чем и заключается избирательность воздействия [8, 9].

Гипергликемия создавалась внутривенным введением 40% глюкозы. Во время гипертермии внутривенно вводились небольшие дозы цитостатиков (циклофосфан 5—10 мг, адриамицин—0,5—1,0 мг на 1 кг веса), а также дополнительные протекторы систем тканевого дыхания, повышающие общую толерантность организма к гипертермии.

Как видно из таблицы, иммунологический статус больных раком молочной железы, исследованный при помощи указанных методов, существенно отличается от данных контрольной группы здоровых лиц. Особенно отчетливо прослеживается угнетение различных звеньев иммунитета у больных с распространенными формами опухолевого процесса. Так, статистически достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов (абсолютного и относительного) в исходных показателях этих больных наблюдается как в «активном», так и в «тотальном» розеткообразовании. Наряду с низким количеством Т-лимфоцитов здесь отмечается и падение числа В-клеток в периферической крови. Соответственно у данного контингента при подсчете оказалось высоким количество О-клеток. У раковых больных с запущенными клиническими формами (таблица) выявлено достоверное подавление функциональной активности лимфоцитов крови, что видно из реакции бласттрансформации на ФГА. Несмотря на большую вариабельность показателей в обследованных группах, что обусловлено влиянием конкретных факторов (клиническая стадия болезни, предшествующее лечение и др.), выявленная общая тенденция к снижению количественной и качественной характеристики иммунокомпетентных клеток указывает на бесспорное подавление опухолью иммунного потенциала онкологических больных.

Это положение подтвердил и тест по макрофагальному звену иммунитета (ПМТМ). Как видно из таблицы, ПМТМ в исходных данных

Т а б л и ц

Исходные показатели иммунологической реактивности больных раком молочной железы ($M \pm m$)

Группа обследованных	Число обследованных	Абсолютн. колич. лимфоцитов	Т-лимфоциты		В-лимфоциты	РБТЛ, %	ПМТМ, %	Иммуноглобулины		
			Т-активные, %	Т-тотальные, %				М	Г	А
Практически здоровые	80	2109 $\pm$ 81	43,6 $\pm$ 1,1	51,8 $\pm$ 1,2	9,2 $\pm$ 0,2	52,3 $\pm$ 3,1	59,3 $\pm$ 2,6	271 $\pm$ 22	2263 $\pm$ 78	366 $\pm$ 27
Рак I стадии	13	1922 $\pm$ 98	36,1 $\pm$ 1,2	45,9 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,3	49,0 $\pm$ 3,3	52,8 $\pm$ 3,0	276 $\pm$ 30	1622 $\pm$ 97	286 $\pm$ 34
Рак II и III стадий	35	*1397 $\pm$ 122	*31,4 $\pm$ 1,3	*41,1 $\pm$ 1,4	*6,8 $\pm$ 0,5	*41,2 $\pm$ 4,2	*40,1 $\pm$ 3,7	221 $\pm$ 45	1783 $\pm$ 104	213 $\pm$ 51
Рак IV стадии	25	**1070 $\pm$ 103	**23,9 $\pm$ 1,3	*34,3 $\pm$ 1,2	*5,5 $\pm$ 0,3	**31,8 $\pm$ 3,3	**26,7 $\pm$ 2,9	*167 $\pm$ 39	**1272 $\pm$ 91	*207 $\pm$ 52

Примечание. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

у раковых больных заметно снижен, что особенно характерно для «тяжелых» пациентов. Нами ранее установлено, что снижение ПМТМ у последних обусловлено ингибирующим свойством сыворотки больного [5].

Количественное определение иммуноглобулинов крови М, G, A выявило общее снижение у раковых больных уровня IgG независимо от стадии заболевания. Несколько ниже оказался у них и уровень IgA. Необходимо подчеркнуть, что у больных значительно чаще, чем у здоровых, выявлены отклонения от пределов нормы (вверх и вниз) в содержании IgM и IgG (метод альтернативного варьирования). Интересно отметить, что увеличение уровня IgM в крови коррелировало с клинической ремиссией болезни независимо от стадии опухолевого процесса. По отношению к IgG, наоборот, чаще наблюдалась обратная зависимость.

Прежде чем перейти к влиянию гипертермии на иммунореактивность онкологических больных необходимо отметить следующее. Исследование здоровых женщин выявило различия иммунного фона в зависимости от того, в какое время года проведено обследование. В осенне-зимний период (по сравнению с весенне-летним) оказались повышенными следующие показатели: Т-активные ($48,3 \pm 1,1; 38,9 \pm 1,2$); Т-тотальные ($57,2 \pm 1,2; 46,5 \pm 1,3$); В-лимфоциты ($9,6 \pm 0,2; 8,8 \pm 0,2$); ПМТМ ($62,0 \pm 2,5; 56,6 \pm 2,7$). В весенне-летний период высокие показатели наблюдались в РБТЛ ($54,6 \pm 4,2; 49,6 \pm 2,7$) и в уровне иммуноглобулинов М ($303 \pm 20,3; 252 \pm 13,8$), G ($2429 \pm 134,8; 2128 \pm 130,4$), A ($392 \pm 45,6; 325 \pm 31,5$).

Реакция системы иммунитета раковых больных на общую гипертермию—гипергликемию в типовом варианте была дифференцированной. Так, лимфопения, наблюдаемая у больных в первые сутки, постепенно устранялась к 7-му дню, а стабилизация количества лимфоцитов в крови наступала на 10-й день.

Уровень Т-лимфоцитов («активные» и «тотальные») после некоторого снижения в первые дни (рис. 1 а) постепенно, но устойчиво повышался (5—10-й день), достигая оптимального уровня на 14—20-й день. В это время процент Т-лимфоцитов в крови больных значительно превышал исходные данные и сравнивался с показателями здоровых лиц. К 40-му дню уровень Т-клеток снижался, оставаясь при этом все же выше исходного.

Количество В-лимфоцитов резко уменьшалось в первые дни после сеанса (рис. 1 б). Далее, после 7—10-го дня, начиналось постепенное увеличение их числа и на 20-й день происходило восстановление уровня В-клеток. На 40-й день число В-лимфоцитов соответствовало исходным данным, иногда несколько превышая их.

Функциональная активность лимфоцитов крови (РБТЛ на ФГА) сразу после сеанса гипертермии была снижена (рис. 1 в). Через 7 дней после сеанса начиналось увеличение показателей РБТЛ, которое достигало максимума на 14—20-й день. В этот период активность лимфоцитов больных превышала не только исходные показатели, но и уровень РБТЛ контрольной группы здоровых лиц. В конце месяца наблюда-

лось постепенное снижение уровня РБТЛ и приближение к исходному, в ряде случаев заметно превышающее последний.

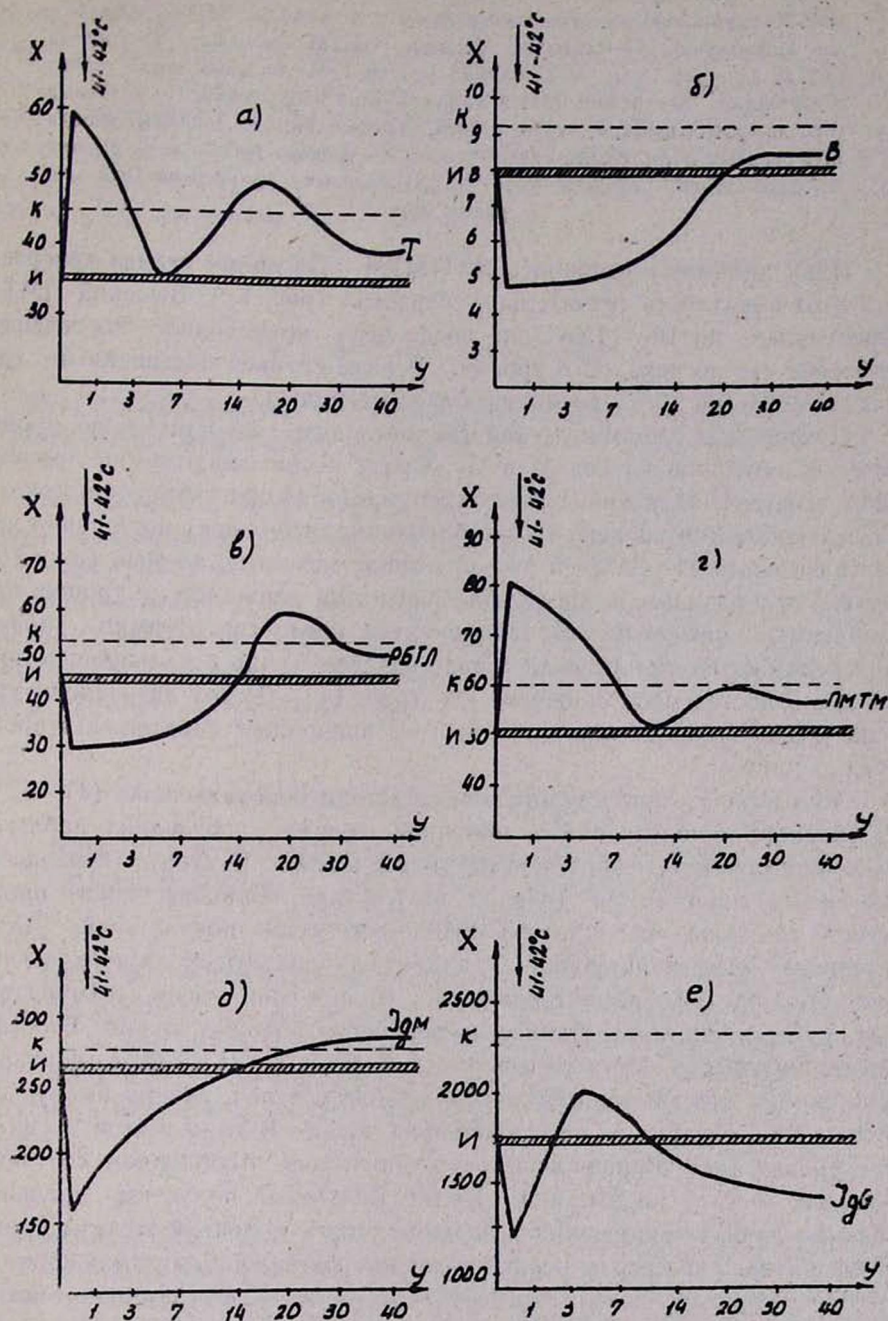


Рис. 1. а. Динамика уровня Т-лимфоцитов крови больных после сеанса гипертермии. X—уровень Т-лимфоцитов в %, У—дни наблюдения, И—исходный уровень Т-лимфоцитов больных, К—уровень Т-лимфоцитов здоровых лиц. б. Динамика уровня В-лимфоцитов крови больных после сеанса гипертермии. X—уровень В-лимфоцитов в %, У—дни наблюдения, И—исходный уровень В-лимфоцитов больных, К—уровень В-лимфоцитов здо-

ровых лиц. в. Динамика показателя РБТЛ больных после сеанса гипертермии. X—показатель РБТЛ в %, У—дни наблюдения, И—исходный уровень РБТЛ больных, К—уровень РБТЛ здоровых лиц. г. Динамика ПМТМ больных после сеанса гипертермии. X—уровень ПМТМ в %, У—дни наблюдения, И—исходный уровень ПМТМ больных, К—уровень ПМТМ здоровых лиц. д. Динамика уровня IgM больных после сеанса гипертермии. X—уровень IgM в мг%, У—дни наблюдения, И—исходный уровень IgM больных, К—уровень IgM здоровых лиц. е. Динамика уровня IgG больных после сеанса гипертермии. X—уровень IgG в мг%, У—дни наблюдения, И—исходный уровень IgG больных, К—уровень IgG здоровых лиц.

Иная динамика выявилась по ПМТМ. Во время сеанса гипертермии этот показатель значительно возрастал (рис. 1г). Высокий ПМТМ определялся до 10—14-го дня, после чего происходило постепенное снижение его до исходного уровня. В ряде случаев повышенный уровень ПМТМ (на 10%) держался более месяца.

Интересную динамику удалось проследить по изменению уровня иммуноглобулинов класса М и G. Сразу после гипертермии происходило заметное снижение уровня иммуноглобулинов обоих классов. В последующие дни уровень IgM у большинства больных постепенно возрастал и через 14—20 дней уже превышал исходные данные (рис. 1д). Позже этот показатель продолжал расти или держался на уровне, превышающем исходный. В первые сутки после гипертермии уровень IgG часто возрастал (иногда в виде всплесков), но в дальнейшем происходило постепенное снижение его (рис. 1е). Через две недели уровень IgG оказывался ниже исходного и продолжал снижаться в последующие дни.

Таким образом, в результате воздействия теплового шока (41—42°C) на организм больных раком молочной железы у последних наблюдались определенные сдвиги в иммунной системе. В первую неделю после сеанса гипертермии (период последствий теплового шока) происходило снижение большинства иммунологических показателей. Далее отмечена дифференцированная динамика конкретных иммунологических показателей, характеризующих то или иное звено иммунитета. Так, установлено последующее повышение у больных уровня Т-лимфоцитов, показателя бласттрансформации лимфоцитов на ФГА, показателя макрофагальной трансформации мононуклеаров, уровня иммуноглобулина М. Медленное восстановление числа В-лимфоцитов и снижение уровня IgG коррелировало с клиническим улучшением состояния больных после гипертермии. Кроме того, нами получены предварительные данные о снижении у больных раком молочной железы уровня лимфоцитов-супрессоров и блокирующего фактора сыворотки крови (в РТМЛ) через две недели после гипертермии. Следовательно, исходя из вышесказанного, можно констатировать дифференцированную чувствительность различных звеньев иммунной системы больных раком молочной железы к искусственной общей гипертермии, оказывающей в целом иммунокорректирующее воздействие.

Эффект гипертермии на иммунную систему организма, как нам кажется, выражается в следующем: неспецифическое воздействие высо-

кой температуры (41—42°C) на иммунобиологические процессы в организме (общая «термическая встряска»); некроз опухолевых клеток после гипертермии приводит к массовому поступлению в организм продуктов распада этих клеток, что вызывает синдром интоксикации, выраженный в общей депрессии различных функций организма, в том числе и иммунитета (сразу после сеанса); пережившая гипертермию часть опухолевых клеток приобретает антигенную гетерогенность, а, следовательно, лучше обнаруживается иммунной системой «хозяина». Видимо, именно с этим, в основном, связан последующий подъем иммунологических показателей (7—20-й день).

Ленинградский санитарно-медицинский институт

Поступила 16/IX 1982 г.

Ա. Ի. ԶԱԴԻՅԱՆ, Ֆ. Վ. ԲԱԼԼՈՒԶԵԿ

Հիպոթերմիայի և հիպերգլիկեմիայի ազդեցությունը ԿԱԹԵԿԵՂԶԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆՆԵՐԻ ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՌԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Հետազոտված է արհեստական ընդհանուր հիպերթերմիայի-հիպերգլիկեմիայի ազդեցությունը կաթնագեղձի քաղցկեղով հիվանդների իմունոլոգիական ռեակտիվության վրա:

Հայտնաբերված է, որ հիպերթերմիան մարդու իմունային համակարգի տարրեր Օղակների վրա դիֆերենցիալ ազդեցություն է դրժում, որը ամբողջությամբ վերցրած իմունակարգավորիչ դեր է կատարում կաթնագեղձի քաղցկեղով հիվանդների օրգանիզմի վրա:

A. I. DJAGINIAN, F. V. BALLYUZAK

EFFECT OF HYPOTHERMIA-HYPERGLYCEMIA ON THE IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF PATIENTS WITH COMEDOCARCINOMA

The effect of the artificial hypothermia-hyperglycemia on the immunological reactivity of the patients with comedocarcinoma has been studied. It is established that different links of the human immune system react differentially on hypothermia, which has in general an immune corrective influence upon the organism of the patients with comedocarcinoma.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александров Н. Н., Савченко Н. Е., Фрадкин С. З., Жаврид Э. А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М., 1980.
2. Баллюзек Ф. В., Джагинян А. И., Андреева Л. Н. В кн.: Новые методы исследования в экспериментальной и клинической медицине. Куйбышев, 1980, стр. 62.
3. Гришина М. И., Мюллер С. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1978, т. 85, 4, стр. 503.
4. Демченко Т. А. Определение феномена макрофагальной трансформации мононуклеарных клеток в культуре лейкоцитов крови для оценки иммунологического состояния организма. Методические рекомендации. Л., 1980, стр. 14.
5. Джагинян А. И., Демченко Т. А. Вопр. онкологии, 1981, т. 27, 6, стр. 32.
6. Самойлина Н. А. Лабор. дело, 1970, 8, стр. 455.

7. Allan B., Norman R. Cancer Chemother. Rep., 1974, 58, 295.
8. Ardenne M. von, Riger F. Arch. Yeschwulstforsch., 1972, 40, 51.
9. Ardenne M. von, Kell E. Arch. Yeschwulstforsch., 1979, 49, 223.
10. Crile Y. Ann. Surg., 1962, 156, 401.
11. Dickson I. In: International symposium on cancer therapy by hyperthermia and radiation. Washington, 1975, 134.
12. Kerman R. H., Smith R., Stefani S. S. Cancer Res., 1977, 36, 3274.
13. Mendes N., Miki S., Peixinho Z. J. Immunol., 1974, 113, 531.
14. Pettigrew R. In: International symposium on cancer therapy by hyperthermia and radiation. Washington, 1975, 282.
15. Pettigrew R., Yalt I., Lundgate C., Smith A. Brit. Med. J., 1974, 4, 679.
16. Warburg O. Über den stoffwechsel der tumoren. Berlin, 1926.

УДК 616—7

В. Т. АПОЯН, О. Х. БАТИКЯН, Н. М. ХАЧАТУРЯН

НАШ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Представлены результаты применения лапароскопии у больных с различными заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Отмечается ценность применения лапароскопии у больных с механической желтухой неясного генеза с целью холецистохолангиографии и декомпрессии желчных путей. Наружное транспеченочное дренирование желчного пузыря с последующим промыванием его растворами антибиотиков показано у лиц пожилого и старческого возраста с обтурационным холециститом, где неотложное вмешательство связано с высоким риском.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе имеется значительное количество работ, посвященных технике лапароскопии, показаниям и противопоказаниям к ее применению [1—10]. Сфера применения лапароскопии в последние годы заметно расширилась. Наметились тенденции к сочетанию диагностических и лечебных манипуляций в процессе лапароскопии, в частности при острых заболеваниях и травмах брюшной полости.

Лапароскопия нами применена у 200 больных в возрасте от 13 до 75 лет с различными острыми и хроническими заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Применяемая методика лапароскопии мало отличалась от общепринятой. Серьезных осложнений при этом не наблюдалось. Лишь у одного больного отмечалась умеренная подкожная эмфизема в области раны.

Противопоказанием к лапароскопии являются спайочный процесс в брюшной полости, выраженный метеоризм, диафрагмальные грыжи, недостаточность сердечно-сосудистой системы, включая тяжелую коронарную недостаточность, пароксизмальную тахикардию, нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Среди обследованных больных с патологией печени и желчных путей было 118, поджелудочной железы—26, желудочно-кишечного тракта—18, забрюшинного пространства—12, сальника и брюшины—11, селезенки—8, органов малого таза—9.