

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ АЛЛОМАММОПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пржедецкая В.Ю., Златник Е.Ю., Позднякова В.В., Сагакянц А.Б., Пржедецкий Ю.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: yurypr@gmail.com

Протезирование молочной железы после мастэктомии по поводу рака молочной железы (РМЖ) является важным реабилитационным этапом при этом заболевании. В осложнениях, развивающихся при имплантации протезов, может играть роль состояние иммунной системы больных. В работе исследованы цитокиновый состав и показатели гуморального иммунитета в раневой и аксиллярной жидкости 56 больных РМЖ в течение 7 дней после имплантации текстурированного и полиуретанового импланта (ТИ и ПУИ). Установлен ряд различий в зависимости от вида импланта: для ТИ характерно снижение уровня провоспалительного и ростостимулирующего цитокина ИЛ-6 и повышение уровней ИЛ-2, ИФН- γ ; обладающих противоопухолевой активностью; для ПУИ – снижение уровней ИЛ-2, ИФН- γ , sIgA, IgM и возрастание IgE, ИЛ-1 β , ФНО- α , что указывает на большую сохранность противоопухолевых компонентов при использовании ТИ. В обоих вариантах отмечено снижение уровня ЦИК. ПУИ по крайней мере, на 7-е сутки после операции, обеспечивает более высокий уровень воспалительных реакций по сравнению с ТИ, при котором локальный иммунитет выглядит в целом более благоприятно. Формирование капсульной контрактуры, отмеченной в единичном случае, произошло с участием аллергического компонента, о чем говорит 10-кратное повышение содержания IgE в аксиллярной жидкости и 5-кратное - в раневом отделяемом вокруг имплантата, а не воспалительного, поскольку развивается на фоне снижения уровней ЦИК и IgM.

Ключевые слова: рак молочной железы, импланты, локальный уровень цитокинов, гуморальный иммунитет.

SOME FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY AND CYTOKINE STATUS IN ALLOMAMMOPLASTIC SURGERY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Przhedetskaya V.Yu., Zlatnik E.Yu., Pozdnyakova V.V., Sagakyants A.B., Przhedetskiy Yu.V.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: yurypr@gmail.com

Breast prosthetics after mastectomy for breast cancer (BC) is an important rehabilitation stage in this disease. The state of the immune system of patients can play a role in the complications that develop during implantation of prostheses. The work investigated the cytokine composition and indicators of humoral immunity in the wound and axillary fluid of 56 breast cancer patients within 7 days after the implantation of a textured and polyurethane implant (TI and PUI). A number of differences have been established depending on the type of implant: TI is characterized by a decrease in the level of the pro-inflammatory and growth-stimulating cytokine IL-6 and an increase in the levels of IL-2, IFN- γ ; having antitumor activity; for PUI - a decrease in the levels of IL-2, IFN- γ , sIgA, IgM and an increase in IgE, IL-1 β , TNF- α , which indicates a greater preservation of antitumor components when using TI. In both variants, a decrease in the level of the CEC was noted. PUI, at least on the 7th day after surgery, provides a higher level of inflammatory reactions compared to TI, in which local immunity looks generally more favorable. The formation of capsular contracture, noted in a single case, occurred with the participation of an allergic component, as evidenced by a 10-fold increase in the IgE content in the axillary fluid and a 5-fold increase in the wound discharge around the implant, and not inflammatory, since it develops against the background of a decrease in CEC and IgM.

Keywords: breast cancer, implants, local level of cytokines, humoral immunity.

Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующим заболеванием среди злокачественных опухолей у женщин. Так, его распространенность в России выросла с 341,5 в 2009 году до 489,6 на 100 000 населения в 2019 году. В России в 2019 г. взято на учет 73 366 больных РМЖ с впервые в жизни установленным диагнозом [1].

Наружное протезирование органа, а также психотерапия не устраняет многочисленных проблем оперированных женщин, поэтому реконструкция железы после радикального лечения остается эффективным направлением реабилитации этой категории онкологических больных. Возможность восстановления груди после хирургического лечения рака с психологической и эстетической точки зрения является крайне важной [2]. В США растет число женщин старше 45 лет, которые настаивают на одномоментной реконструкции молочной железы при хирургическом лечении рака [3]. Несомненно, эндопротезирование является одной из самых популярных методик реконструкции, однако число осложнений, развивающихся в послеоперационном периоде, согласно систематическому обзору обобщенных данных, достигает 45% [4; 5]. В особенности это касается женщин, перенесших адьювантное лучевое лечение. Перечень типичных осложнений достаточно широк: формирование капсулярной контрактуры [6; 7], серома с последующим инфицированием, а также несостоятельность кожного чехла, проявляющаяся в виде частичных либо полных некрозов покровной ткани с последующей экстррузией имплантата, парциальные некрозы кожно-жирового лоскута [8-10].

Определенный интерес в связи с этим представляет изучение особенностей функциональной организации отдельных компонентов иммунной системы и их роли в формировании итога проводимого хирургического лечения РМЖ [11]. Не вызывает сомнения, что гуморальные факторы врожденного и адаптивного иммунитета принимают самое активное участие в формировании ответной реакции организма как на хирургическую травму, так и на наличие инородного тела в тканях [12-14], причем различное соотношение активности отдельных компонентов иммунной системы, динамика реализации их функций может либо способствовать благоприятному исходу проводимого лечения, либо участвовать в развитии осложнений [15; 16]. Поэтому представляет интерес изучение количественных и функциональных особенностей гуморального иммунитета и цитокинового статуса, отражающих интенсивность воспалительной реакции, развитие регенеративных или деструктивных явлений при проведении алломаммопластических операций с применением имплантов из различных материалов у больных РМЖ. Учитывая роль некоторых иммунологических факторов в развитии такого осложнения, как капсулярная контрактура, они могут быть прогностически значимыми. Кроме того, сравнительный анализ иммунных и воспалительных реакций на имплантацию силиконового текстурированного или полиуретанового эндопротеза представляется важным для оценки противоопухолевого потенциала ткани, после проведенной операции.

Цель исследования. Выявить особенности локального гуморального иммунитета в раннем послеоперационном периоде при осуществлении реконструктивных операций различными типами имплантатов у больных раком молочной железы.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 56 больных РМЖ I - IIb стадии ($T_1N_0M_0$ - $T_2N_1M_0$) в возрасте 32-68 лет, средний возраст $42,9 \pm 1,98$ года. У всех больных наблюдалась моноцентрическая узловатая форма рака молочной железы. В 2017-2019 гг. пациенткам была проведена кожносохраняющая мастэктомия с аксиллярной лимфодиссекцией II уровня и одномоментной реконструкцией имплантатом. В 30 наблюдениях были установлены текстурированные имплантаты (ТИ), в 16 случаях использованы имплантаты с полиуретановым покрытием (ПУИ). Оперативное лечение проводилось с сохранением тонкой перегородки из жировой ткани между полостью после кожносохраняющей мастэктомии и полостью после аксиллярной лимфодиссекции. Эти полости не сообщались между собой и были отдельно дренированы; из них получали раневую и аксиллярную жидкость, которые были материалом для исследования. На 1, 3-4 и 7-е сутки после операции в них проводили определение цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО- α , иммуноглобулинов IgG, IgA, sIgA, IgM, IgE и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом ИФА с тест-системами «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы STATISTICA 13 (StatSoftInc., США). Учитывая ненормальное распределение полученных данных, результаты представили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го перцентилей (Me [LQ; UQ]). Достоверность отличий между выборками определяли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Были определены некоторые особенности цитокинового статуса и показателей гуморального иммунитета в раневом отделяемом в зависимости от типа импланта в динамике послеоперационного периода. На рис. 1 и 2 представлена динамика уровней цитокинов, иммуноглобулинов и ЦИК в раневой жидкости больных с ПУИ и ТИ соответственно.

При использовании ПУИ в раневом отделяемом на 3-4-е сутки после операции по сравнению с 1-ми сутками выявлено увеличение концентрации ИЛ-1 β в 16 раз ($p=0,012$) с последующим снижением к 7-м суткам, хотя она и оставалась выше на 216% ($p=0,021$) (рис. 1А). Концентрация ИЛ-6, увеличившись на 20% ($p=0,046$) на 3-4-е сутки, несколько снижалась, но оставалась выше значений, наблюдавшихся на 1-е сутки после операции, на 15%, $p=0,048$ (рис. 1А), а содержание ФНО- α повышалось на 48% ($p=0,038$) и оставалось в этих пределах и к 7-м суткам (рис. 1Б).

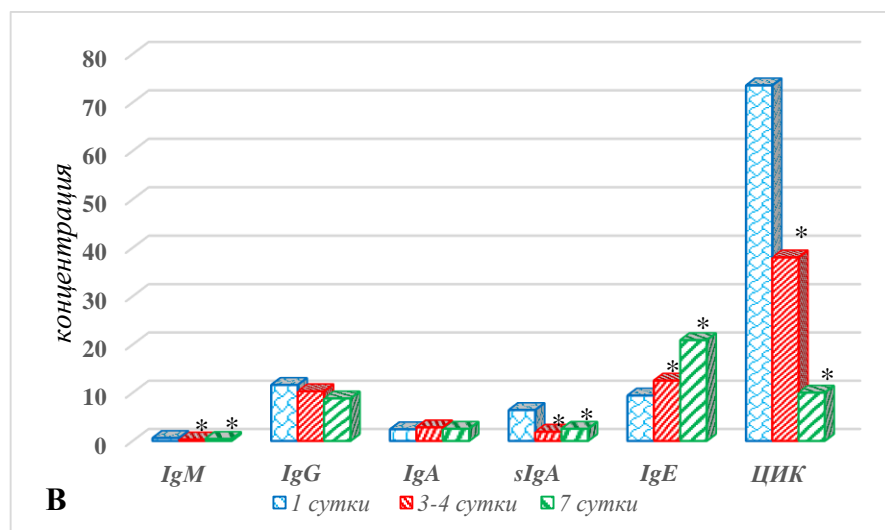
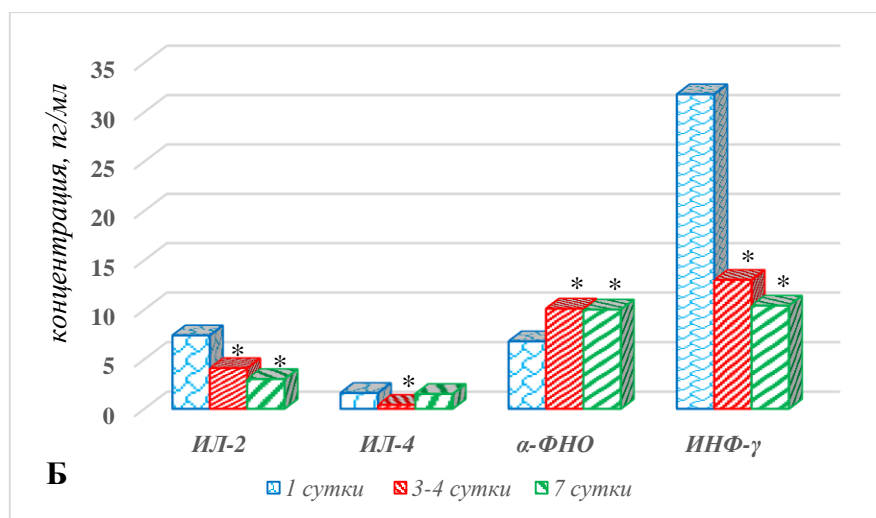
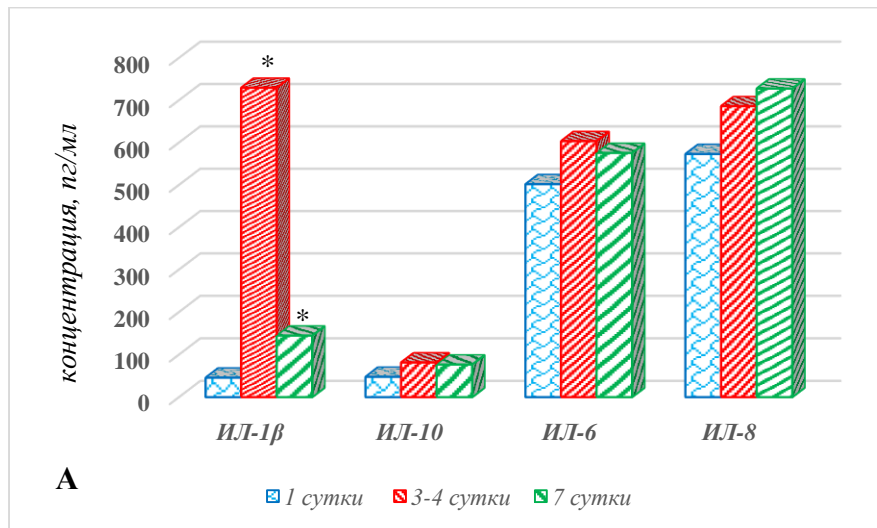


Рис. 1. Динамика концентрации цитокинов и факторов гуморального иммунитета в раневом отделе при использовании ПУИ, * - $p \leq 0,05$

Концентрация противовоспалительных цитокинов имела разнонаправленную динамику по сравнению с 1-ми сутками после операции. Так, если содержание ИЛ-4

снижалось на 76% ($p=0,034$) на 3-4-е сутки с последующим увеличением до исходных значений к 7-м суткам (рис. 1Б), то концентрация ИЛ-10 повышалась на 70% ($p=0,036$), далее несколько снижалась, но оставалась выше исходных значений на 60%, $p=0,039$ (рис. 1А).

В раневом отделяемом при имплантации ПУИ отмечается относительно небольшое, хотя и статистически значимое, увеличение концентрации хемокина ИЛ-8, содержание которого постепенно увеличивалось на 20% ($p=0,045$) на 3-4-е сутки до 27% ($p=0,043$) на 7-е сутки, что может выступать одним из важных факторов привлечения в полость вокруг имплантата иммунокомпетентных клеток.

Следует обратить внимание на тот факт, что концентрация цитокинов, участвующих в активации Т-лимфоцитов (ИНФ- γ , ИЛ-2), статистически значимо снижалась по сравнению с исходным уровнем к 3-4-м и 7-м суткам наблюдения, соответственно на 59% ($p=0,038$) и 67% ($p=0,034$), 45% ($p=0,039$) и 60% ($p=0,035$) (рис. 1Б).

При исследовании показателей гуморального иммунитета в раневом отделяемом выявлено, что содержание sIgA и IgM выражено снижалось на 3-4-е сутки после вмешательства на 70% ($p=0,031$) и 49% ($p=0,039$) с последующим некоторым увеличением данных показателей, но оставалось ниже исходных значений, соответственно на 62% ($p=0,034$) и 29% ($p=0,039$). При этом концентрация IgE характеризовалась постоянным увеличением на 33% ($p=0,039$) и 123% ($p=0,019$) в рассматриваемые сроки наблюдения, а уровень ЦИК снижался на 48% ($p=0,035$) и 86% ($p=0,025$) на 3-4-е и 7-е сутки соответственно (рис. 1В).

При использовании ТИ статистически достоверным оказалось снижение концентрации ИЛ-6 на 43% ($p=0,036$) и 41% ($p=0,039$) на 3-4-е и 7-е сутки наблюдения (рис. 2А), а содержание ИЛ-2 снижалось на 27% ($p=0,045$) с последующим увеличением на 44% ($p=0,037$) по сравнению с 1-ми сутками (рис. 2Б). Отмечено выраженное увеличение концентрации ИНФ- γ на 118% ($p=0,018$) и 158% ($p=0,012$), соответственно на 3-4-е и 7-е сутки после оперативного вмешательства (рис. 2Б).

Статистически значимые отличия в содержании параметров гуморального иммунитета в раневом отделяемом из полости с ТИ выявлены только в отношении sIgA, концентрация которого снижалась на 60% ($p=0,033$) и 68% ($p=0,029$) на 3-4-е и 7-е сутки наблюдения, а также снижение на 39% ($p=0,039$) содержания ЦИК на 7-е сутки (рис. 2В).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить некоторые особенности локального цитокинового статуса и параметров гуморального иммунитета в зависимости от типа используемого имплантата. Обобщенные результаты представлены в таблице, где приведены только статистически значимые показатели и из которой видно, что уровень ЦИК является единственным показателем, снижающимся в раневой жидкости при использовании как ПУИ, так и ТИ.

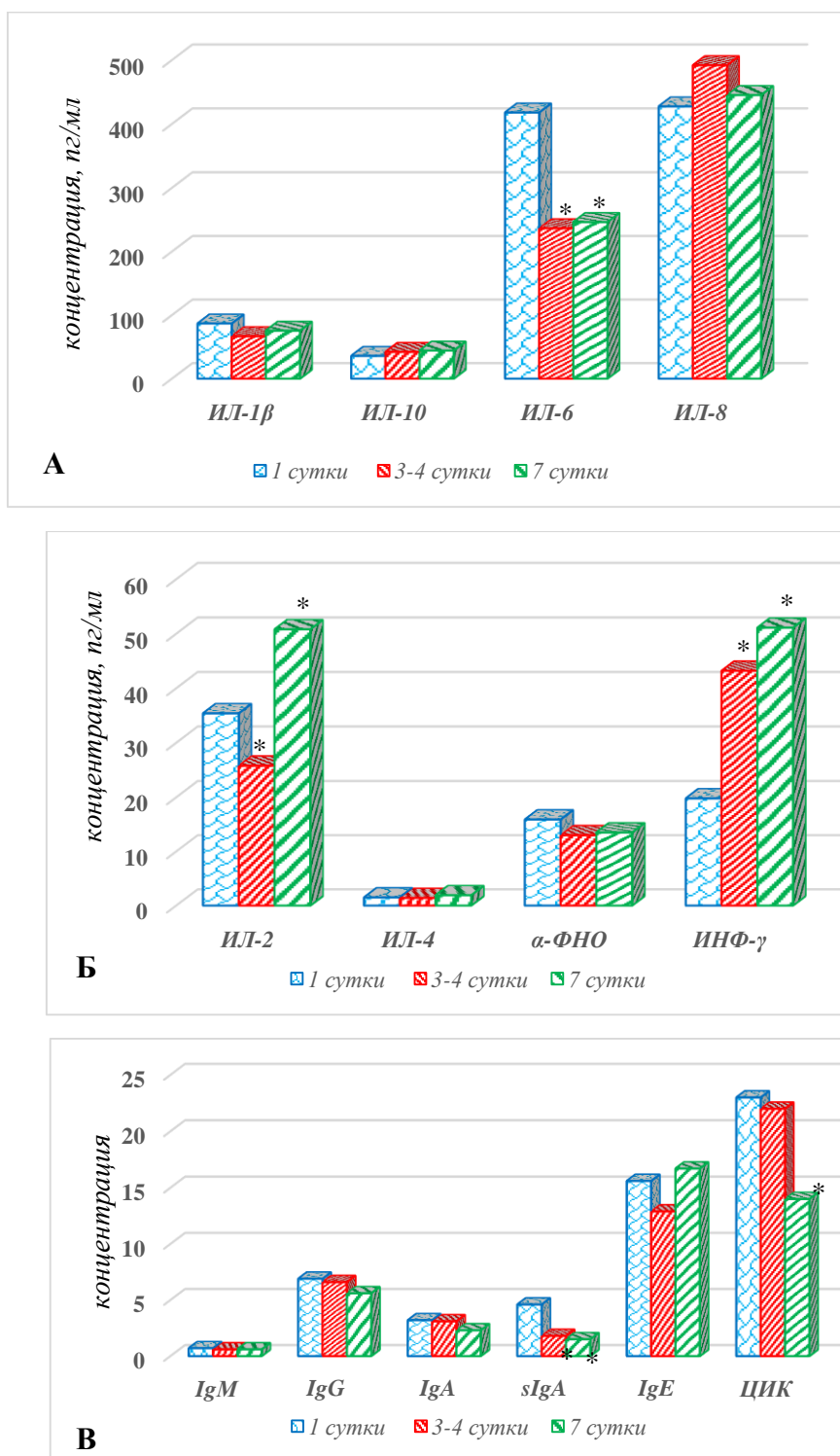


Рис. 2. Динамика концентрации цитокинов и параметров гуморального иммунитета в раневом отделяемом при использовании ТИ, * - $p \leq 0,05$

Имплантация ТИ характеризуется локальным повышением уровней ИЛ-2 и ИФН-γ, при имплантации ПУИ их содержание, напротив, снижается, что предполагает снижение противоопухолевого потенциала микроокружения. Повышение локальных уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) после имплантации ПУИ говорит о

сохраняющихся в очаге вмешательства воспалительных явлениях, снижение уровня ИЛ-6 при имплантации ТИ имеет противоположное значение. Следует отметить, что уровень IgE оказался повышенным в этот срок наблюдения при имплантации как ТИ, так и ПУИ, однако динамика нарастания этого показателя оказалась более выражена при использовании ПУИ.

Сравнение локальных иммунологических показателей при применении имплантов двух видов через 7 дней после операции

Виды имплантов	Динамика показателей на 7-е сутки после операции	
	снижение	повышение
ТИ	IL-6, ЦИК	IgE, IL-2, IFN- γ
ПУИ	IL-2, IFN- γ , sIgA, IgM, ЦИК	IgE, IL-1 β , TNF- α

В целом в отношении локального иммунитета больных с различными типами имплантов ТИ выглядят более благоприятно по сравнению с ПУИ. Наличие ПУИ в тканях по крайней мере, на 7-е сутки после операции, поддерживает более высокий уровень воспалительных реакций, что с учетом ростостимулирующей и проангиогенной роли провоспалительных цитокинов в дальнейшем может представлять потенциальную опасность для местного рецидивирования. Однако для подобных заключений необходимо отдельное, вероятно, многоцентровое исследование.

В единичном наблюдении развития контрактуры после имплантации ПУИ этому предшествовало возрастание на 7-е сутки после операции уровня ИЛ-2, отмеченное как в аксиллярной, так и особенно в раневой жидкости на фоне снижения всех остальных исследованных цитокинов. В крови наблюдалось только нарастание уровня ИЛ-8 при снижении уровней других провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и ФНО- α . Отмечалось нарастание уровня IgE в обеих исследованных биологических жидкостях больной с впоследствии развившейся контрактурой, причем изменение именно этого показателя, наряду с ИЛ-2, носило наиболее выраженный характер, возрастая в аксиллярной жидкости в 10 раз (34,0 нг/мл против 3,3 нг/мл в норме, $p=0,00081$), а в раневой – почти в 4 раза (35,7 нг/мл против 9,4 нг/мл, $p=0,00513$). Снижение уровней IgM и ЦИК говорит о том, что перспектива развития осложнения не связана с воспалением, которое оказалось не более выраженным, чем у больных без последующих контрактур. Нарастание уровня IgE свидетельствует о том, что развитию контрактуры в данном случае способствовало не воспаление, а аллергический компонент иммунной реакции.

Выводы

1. Формирование капсульной контрактуры происходит с участием аллергического компонента, о чем говорит 10-кратное повышение содержания IgE в аксиллярной жидкости и 5-кратное - в раневом отделяемом вокруг имплантатов.

2. Через 7 дней после операции отмечен более сохранный местный противоопухолевый гуморальный и цитокиновый иммунитет при применении текстурированного импланта по сравнению с полиуретановым: более низкие уровни цитокинов ИЛ-1 β (p=0,034), ИЛ-6 (p=0,015), ИЛ-8 (p=0,041), ИЛ-10 (p=0,037) при более высоких уровнях ИЛ-2 (p=0,01) и ИФН- γ (p=0,017).

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
2. Галич С.П., Пинчук В.Д. Реконструктивная хирургия груди. М., 2011. 264 с.
3. Butler P.D., Nelson JA., Fischer J.P., et al. Racial and age disparities persist in immediate breast reconstruction: An updated analysis of 48,564 patients from the 2005 to 2011 American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program data sets. *American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 212 (1). P. 96-101. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.025.
4. Heidemann L.N., Gunnarsson G.L., Salzberg C.A., Sorensen J.A., Thomsen J.B. Complications following Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Acellular Dermal Matrix Implant-based Breast Reconstruction-A Systematic Review and Meta-analysis Published in: *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2018. Global Open. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001625.
5. Radovanovic Z., Ranisavljevic M., Radovanovic D., Vicko F., Ivkovic-Kapic T., Solajic N. Nipple-sparing mastectomy with primary implant reconstruction in breast cancer patients: Surgical and oncological outcome. *European Journal of Cancer*. 2018. Vol. 92. P. S70-S70.
6. Shin B.H., Kim B.H., Kim S., Lee K., Choy Y.B., Heo C.Y. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture. *Biomaterials Research*. 2018. P. 22-37.
7. Sobti N., Weitzman R.E., Nealon K.P., Jimenez R.B., Gfrerer L., Mattos D., Ehrlichman R.J., Gadd M., Specht M., Austen W.G, Liao E.C. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10 (1). P. 1137.
8. Хохлова О.В., Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А., Борлаков А.В., Пржедецкая В.Ю. Осложнения кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной аллопластикой у больных раком молочной железы // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5.

[Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22038> (дата обращения: 11.05.2021).

9. Woerdeman L.A, Hage J.J., Hofland M. M., Rutgers E.J. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg.* 2007.Vol. 119 (2). P. 455-463. DOI: 10.1097/01.prs.0000246379.99318.74.
10. Berry T., Brooks S., Sydow N., Djohan R., Nutter B., Lyons J., Dietz J. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.*2010. Vol. 17 (3). P. 202-210. DOI: 10.1245/s10434-010-1261-3.
11. Klopfleisch R., Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J. Biomed Mater Res A.* 2017. Vol. 105 (3). P. 927–940.
12. Kreuger J., Phillipson M. Targeting vascular and leukocyte communication in angiogenesis, inflammation and fibrosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2016. Vol. 15 (2). P. 125.
13. Park R.H., Pollock S.J., Phipps R.P., Langstein H.N., Woeller C.F. Discovery of Novel Small Molecules that Block Myofibroblast Formation: Implications for Capsular Contracture Treatment. *Plast. Reconstr. Surg. Global Open,* 2019. № 3. P. 1-11.
14. Tolksdorf J., Horch R.E., Grüner J.S., Schmid R., Kengelbach-Weigand A., Schubert D.W., Werner S., Schneidereit D., Friedrich O., Ludolph I. Size Matters-In Vitro Behaviour of Human Fibroblasts on Textured Silicone Surfaces With Different Pore Sizes. *J. Mater Sci Mater Med.* 2020. Vol. 31 (2). P. 23.
15. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Геворкян Ю.А., Аверкин М.А., Новикова И.А., Дашков А.В. Особенности общего и локального иммунитета при одиночном и синхронном первично-множественном раке толстой кишки // *Современные проблемы науки и образования.* 2012. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7061> (дата обращения: 11.05.2021).
16. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019) // *Южно-российский онкологический журнал.* 2020. № 1 (2). С. 36-45. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-5.