

**ВЛИЯНИЕ МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ И ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
В ПРОЦЕССЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

Пархоменко Л.Б., Крутилина Н.И.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Использование магнитолазерной и гипоксической терапии во время курса лучевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи привело к значительным отличиям показателей иммунитета в периферической крови по сравнению с пациентами группы сравнения без примене-

ния таких методов воздействия. Таким образом, при использовании разработанных методик ранней медицинской реабилитации было выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов в группах пациентов, которым проводились реабилитационные мероприятия, по сравнению с группой сравнения. Лучшие результаты были получены у пациентов, получавших магнитолазерную терапию на фоне лучевой терапии (ЛТ).

Ключевые слова: рак органов головы и шеи, цитокины, магнитолазерная терапия, гипоксическая терапия, лучевая терапия.

Введение. Во время курса лучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи возникают ранние лучевые реакции в виде местного воспаления разной степени выраженности. Иногда на слизистых оболочках, вошедших в объем облучения, возникают изъязвления, что вынуждает делать перерывы в специальном лечении для купирования таких осложнений. В нашем исследовании были разработаны методики ранней медицинской реабилитации с использованием магнитолазерной терапии и гипокситерапии как в виде самостоятельного воздействия, так и в комбинации друг с другом для снижения частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций во время лучевой терапии. Вместе с клинической оценкой изменений в нормальных тканях, окружающих опухоль, изучались количественные изменения воспалительных цитокинов в периферической крови пациентов.

Иммунная недостаточность чаще всего обусловлена снижением количества или функции клеток, участвующих в полноценном иммунном ответе. Численность клеток сокращается за счет индукции некроза или активации программы апоптоза. Функциональная клеточная анергия, как правило, возникает из-за изменений локальной концентрации регуляторных молекул: циклических нуклеотидов, медиаторов воспаления, цитокинов, клеточных супрессорных факторов и т. д. [1]. У онкологических пациентов функция дендритных клеток, также как и их генерация, снижены [2].

Взаимодействие микроорганизмов с рецепторами макрофагов, также как и действие радиотерапии на нормальные ткани организма, опосредует индукцию синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, обеспечивающих развитие раннего воспалительного ответа на инфекцию или лучевую терапию [3, 4]. При злокачественных новообразованиях наблюдается альтернативная активация антиген-презентирующих клеток, т. е. активация дендритных клеток происходит не по классическому пути — синтез IFN- γ , а сопровождается синтезом противовоспалительных цитокинов — IL-10 и IL-4. Кроме участия в регуляции иммунного ответа цитокины регулируют процессы гемопоэза, хемотаксиса лейкоцитов, ангиогенеза [3, 4]. Они играют важную роль как в воспалительных и противовоспалительных реакциях организма, так и в пролиферации, дифференцировке, функциональной активности и цитотоксичности клеток, поддержании гомеостаза. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами организма [4, 5].

Одну из групп цитокинов составляют интерлейкины, обладающие регуляторным действием на клетки иммунной системы или клетки, участвующие в иммунной реакции. Кроме того, многие интерлейкины принимают участие в регуляции дифференцировки и пролиферации клеток [6]. Сильными стимуляторами развития воспаления являются интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). К противовоспалительным цитокинам относятся такие интерлейкины, как IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 [7].

Цель работы — снижение выраженности ранних лучевых реакций и частоты ранних лучевых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи путем разработки методик ранней медицинской реабилитации с применением медикаментозных средств и физических методов воздействия.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные 120 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи I–IVa стадий, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» в 2010–2012 гг., рандомизированных на 4 группы.

Пациентам всех групп проводилась дистанционная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 70 Гр на первичный очаг и 50–70 Гр на регионарные лимфатические узлы.

В группе «Контроль» 48 пациентам в течение всего курса ЛТ осуществлялась санация ротовой полости антисептиками и применение местных обезболивающих средств.

В группе «Магнитолазер» 23 пациентам, начиная с 3-го дня облучения, назначалась магнитолазерная терапия (частота воздействия — 1000 Гц, импульсная мощность лазера — 8 Вт) через 60 мин после сеанса лучевой терапии на слизистую оболочку полости рта и ротоглотки, кожные покровы в течение 5–7 мин. Курс лечения — 15 процедур через день.

В группе «Гипоксия» 26 пациентам за 10 мин до сеанса облучения проводилась местная гипоксическая терапия для радиозащиты нормальных тканей путем локального распыления сосудосуживающего препарата ксилометазолина гидрохлорида 0,1 %.

В группе «Комплекс» 23 пациентам осуществлялась комплексная терапия, включающая санацию ротовой полости, гипокситерапию и магнитолазерную терапию по методикам, приведенным выше.

Всем пациентам выполнялся забор периферической крови для изучения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в начале, середине и в конце курса ЛТ.

Результаты и их обсуждение. В исследовании при анализе данных об IL-1 выявлено стойкое снижение его концентрации в группе пациентов с применением магнитолазерной терапии: 14,457 пг/мкл — среднее значение концентрации в начале ЛТ, 13,583 пг/мкл — в середине и 12,042 пг/мкл — в конце проводимой терапии (рисунки 1).

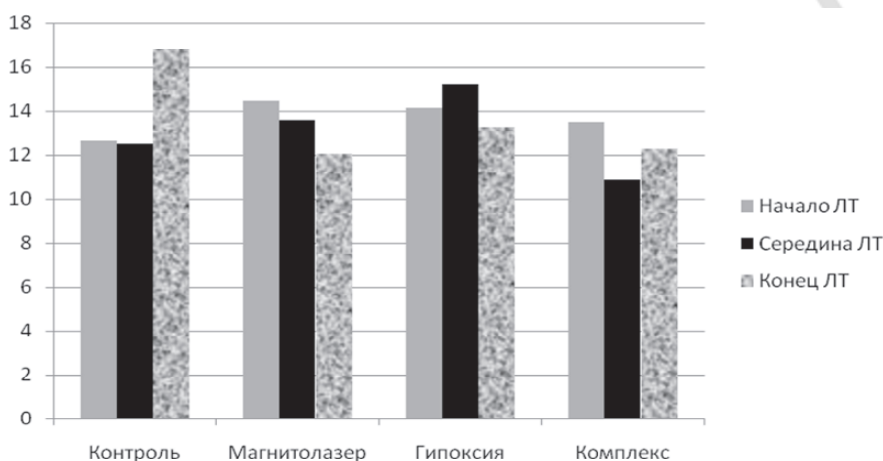


Рисунок 1. — Динамика концентрации IL-1 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

В группе пациентов с использованием гипоксической терапии отмечено увеличение концентрации IL-1 с последующим ее снижением. Так, уровень концентрации данного интерлейкина в начале ЛТ составил 14,126 пг/мкл, в середине — 15,238 пг/мкл, в конце лечения — 13,277 пг/мкл. В группе пациентов «Комплекс» отмечено снижение уровня IL-1 в 1,24 раза в середине лечения и незначительное увеличение его содержания по окончании ЛТ: 13,503; 10,857 и 12,291 пг/мкл соответственно. Уровень концентрации IL-1 в группе пациентов, у которых не применялись реабилитационные мероприятия, имел тенденцию к росту: 12,644 пг/мкл в начале 12,488 пг/мкл — в середине и 16,833 пг/мкл в конце ЛТ с увеличением концентрации в 1,33 раза при завершении терапии.

Анализ уровня концентрации IL-6 показал, что наиболее эффективной методикой ранней медицинской реабилитации является магнитолазерное воздействие, т. к. уровень данного цитокина снизился в 2,25 раза с 19,238 пг/мкл в начале, 11,014 пг/мкл в середине и до 8,543 пг/мкл в конце лечения по отношению к значениям в группе контроля, где отмечено увеличение концентрации IL-6 в динамике в 1,5 раза (рисунок 2). Комплексная терапия и применение гипоксии не повлияли на изменение содержания IL-6 в процессе ЛТ.

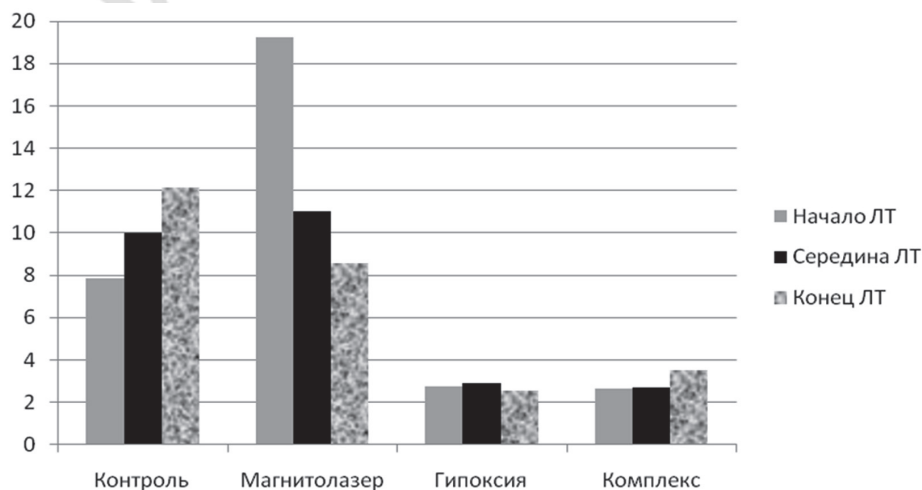


Рисунок 2. — Динамика концентрации IL-6 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

При изучении изменений концентрации IL-8 во время ЛТ установлено, что наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладает магнитолазерная терапия (рисунок 3).

Уровень концентрации провоспалительного цитокина IL-8 в этой группе снизился в 1,3 раза в середине и 1,6 раза в конце ЛТ по сравнению с началом терапии (21,031 пг/мкл — в начале, 16,702 пг/мкл — в середине и 13,558 пг/мкл — в конце). Содержание IL-8 в крови пациентов группы «Гипоксия» имело скачкообразный характер: в середине ЛТ выявлено незначительное (в 1,1 раза) снижение концентрации, однако при завершении курса уровень IL-8 вырос: 14,049 пг/мкл — в начале, 12,455 пг/мкл — в середине и 15,419 пг/мкл — в конце. У пациентов в группах «Комплекс» и «Контроль» концентрация данного интерлейкина возрастала по отношению к первоначальным значениям: 14,345 и 12,953 пг/мкл — в начале терапии, 20,315 и 19,315 пг/мкл — в середине лечения, 18,372 и 15,771 пг/мкл — в конце терапии в группе «Контроль» и «Комплекс» соответственно.

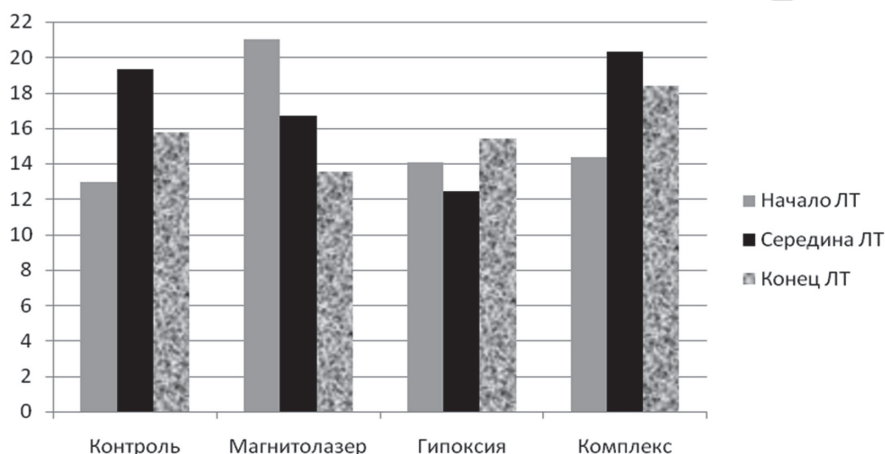


Рисунок 3. — Динамика концентрации IL-8 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

Изучение полученных данных об концентрации IL-2 показало, что при магнитолазерном воздействии она снизилась к середине радиотерапии в 1,6 раза, однако при завершении ЛТ численные значения концентрации IL-2 приблизились к первоначальным показателям. Данный факт можно объяснить активацией процесса в начале лечения, частичным истощением резервов организма в середине терапии и нормализацией уровня в конце лечения (15,293 пг/мкл — в начале, 9,862 пг/мкл — в середине и 14,353 пг/мкл — в конце) (рисунок 4).

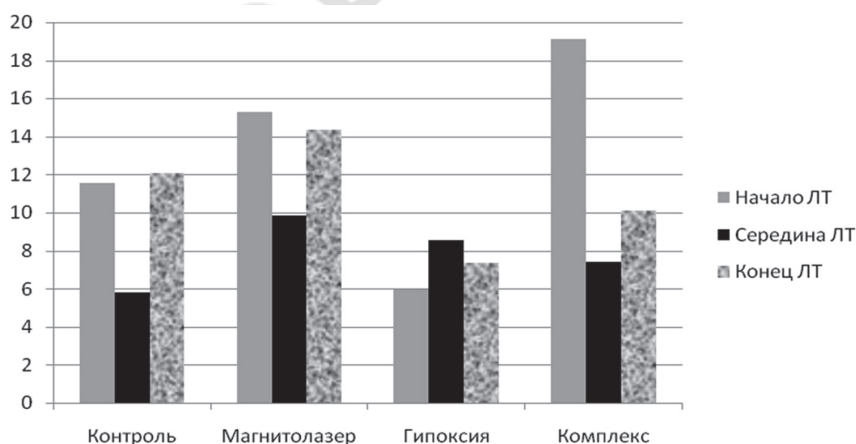


Рисунок 4. — Динамика концентрации IL-2 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

В группе «Комплекс» у пациентов диагностировано снижение концентрации IL-2 к середине ЛТ в 2,6 раза и увеличение его концентрации в конце лечения, но не до первоначальных значений: 19,102 пг/мкл — в начале, 7,419 пг/мкл — в середине и 10,095 пг/мкл — в конце. В группе «Гипоксия» показатели концентрации IL-2 на протяжении всего курса ЛТ находились примерно на одном уровне. В группе «Контроль» концентрация IL-2 к середине курса уменьшилась, а затем достигла первоначальных значений: 11,568 пг/мкл — в начале терапии, 5,798 пг/мкл — в середине лечения и 12,102 пг/мкл — в конце терапии.

Оказывая сильный эффект на регуляцию образования других цитокинов, IL-4 в процессе реализации своей активности вначале значительно увеличивается и далее снижается для поддержания баланса и предотвращения хронизации процесса. При анализе концентрации IL-4 в крови пациентов установлено, что наибольшей противовоспалительной активностью обладает магнитолазерная терапия: среднее значение концентрации IL-4 в начале терапии составило 16,777 пг/мкл, 8,271 пг/мкл — в середине ЛТ и 14,658 пг/мкл — в конце лечения (рисунок 5).

При комплексном воздействии в начале лечения наблюдалась активация синтеза IL-4, однако затем уровень снизился в 5,2 и 4,2 раза в середине и в конце лечения соответственно по отношению к первоначальным значениям (8,647 пг/мкл — в начале, 1,672 пг/мкл — в середине и 2,054 пг/мкл — в конце). При использовании гипоксии не было выявлено статистически значимых различий в уровне концентрации IL-4.

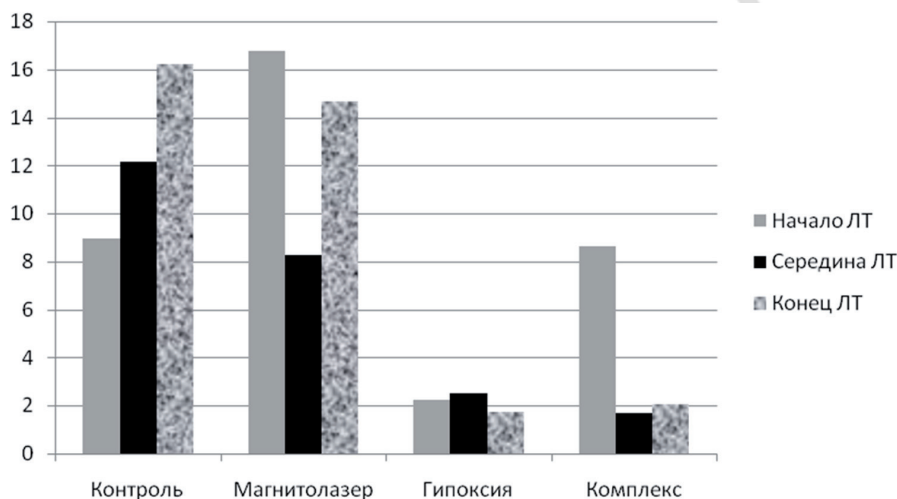


Рисунок 5. — Динамика концентрации IL-4 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

IL-10 является мощным антагонистом ряда цитокинов: подавляет секрецию IFN, IL-1, TNF и IL-6. При изучении полученных данных выявлено, что гипоксия и комплексное воздействие оказывает положительное влияние на продукцию данного интерлейкина — уровень концентрации имеет тенденцию к росту. При магнитолазерном воздействии в начале терапии концентрация IL-10 увеличивается по сравнению с группой контроля, в середине ЛТ снижается на 31% и в конце лечения возрастает (8,345 пг/мкл — в начале, 6,369 пг/мкл — в середине и 8,865 пг/мкл — в конце). При использовании гипоксии наблюдается неуклонный рост уровня концентрации IL-10 (5,56 пг/мкл — в начале, 6,185 пг/мкл — в середине и 7,554 пг/мкл — в конце). Применение комплексного воздействия оказывает стимулирующий эффект на синтез противовоспалительного цитокина IL-10 в процессе лечения (7,328 пг/мкл — в начале, 7,403 пг/мкл — в середине и 9,067 пг/мкл — в конце) (рисунок 6).

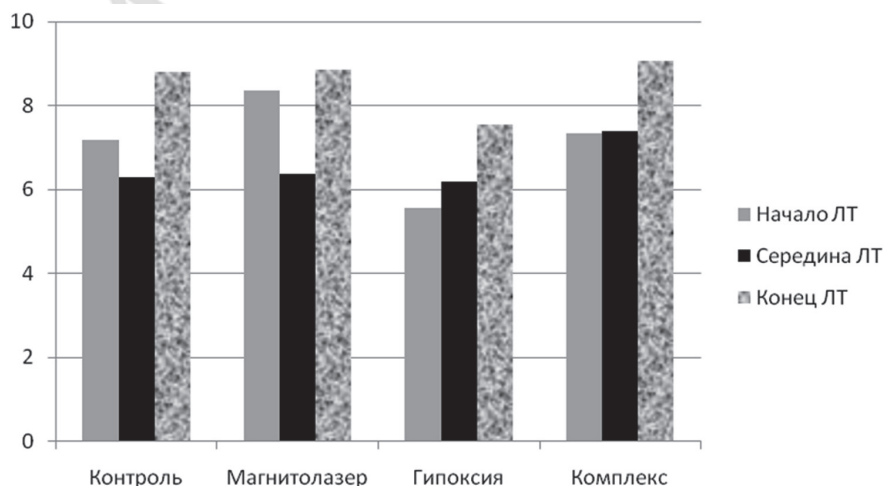


Рисунок 6. — Динамика концентрации IL-10 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

Интерлейкин-13 (IL-13) по своим биологическим функциям схож с IL-4, оказывая ингибирующий эффект на продукцию цитокинов, стимулирующих начало воспалительного процесса. Концентрация данного цитокина в группе пациентов с магнитолазером была повышена относительно группы контроля и находилась примерно на одном уровне: 12,955 пг/мкл — в начале, 13,221 пг/мкл — в середине и 13,825 пг/мкл — в конце (рисунок 7).

В группе «Гипоксия» средний уровень IL-13 увеличился в 1,2 раза по отношению к первоначальным значениям, затем приблизился к численным значениям в начале лечения (11,414 пг/мкл — в начале, 13,456 пг/мкл — в середине и 12,081 пг/мкл — в конце). У пациентов группы «Комплекс» выявлено снижение уровня IL-13 по отношению к первоначальным значениям (13,732 пг/мкл — в начале, 10,556 пг/мкл — в середине и 11,211 пг/мкл — в конце).

Анализ полученных данных выявил корреляционную зависимость между степенью повреждения слизистых оболочек, кожи и снижением провоспалительных цитокинов ($R = 0,35$, $p < 0,05$, по Спирмену). Стойкое сни-

жение концентраций провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-8 при комплексном воздействии соответствовала наименьшей степени повреждения (G0 и G1) слизистых оболочек и кожи, в то время как в группе контроля наблюдалось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при более выраженной степени визуального повреждения слизистых оболочек и кожи (G2 и G3).

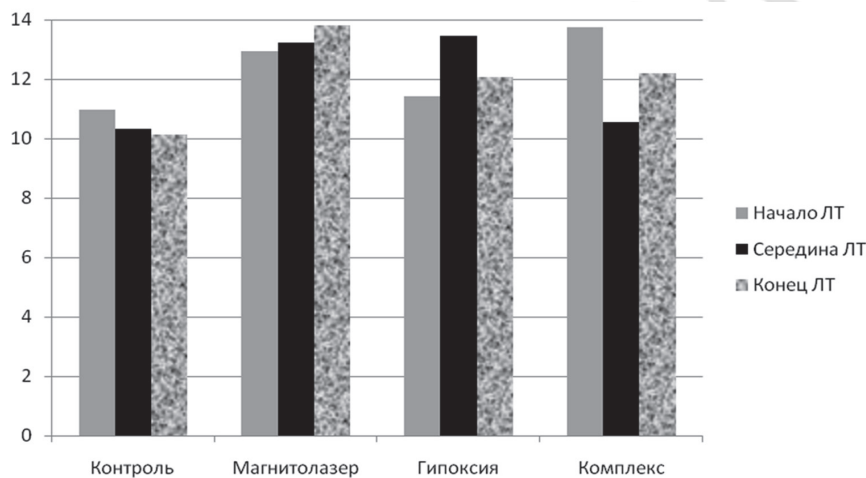


Рисунок 7. — Динамика концентрации IL-13 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации

Выявлена корреляционная взаимосвязь между степенью повреждения слизистых оболочек, кожи и увеличением содержания противовоспалительных цитокинов ($R = 0,49$, $p < 0,05$, по Спирмену): выраженное увеличение уровня противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-4, IL-0 и IL-13 при комплексном воздействии соответствовала меньшей степени повреждения (G0 и G1) слизистых оболочек и кожи, при этом в группе контроля наблюдалось стойкое снижение концентрации противовоспалительных цитокинов при степени повреждения слизистых оболочек и кожи G2 и G3.

Заключение. Установлено, что сочетанное использование методик ранней медицинской реабилитации является эффективным методом снижения частоты и выраженности ранних лучевых реакций, позволяет добиться более выраженного противовоспалительного эффекта и стимуляции репаративных процессов, уменьшить медикаментозную нагрузку на организм и значительно сократить время восстановительного периода. Таким образом, магнитолазерной терапии присущи черты патогенетически обоснованного метода.

Использование магнитолазерной терапии и/или гипоксии у пациентов с раком органов головы и шеи привело к значительным отличиям показателей иммунитета в периферической крови по сравнению с группой «Контроль». При использовании реабилитационных мероприятий выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля.

Полученные нами данные о динамике изменения уровня интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с раком органов головы и шеи в процессе ЛТ позволяют утверждать, что иммунокорректирующий эффект магнитолазерного и комплексного воздействия достигается за счет увеличения содержания иммуномедиаторов и поддержания баланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

Литература

1. Птушкин, В.В. Дедритические клетки и роль цитокинов в их дифференцировке и функционировании / В.В. Птушкин // Клиническая онкогематология: рук. для врачей. — М., 2001. — С. 72–76.
2. Бережная, Н.М. Система интерлейкинов и рак / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — Киев, 2000. — 224 с.
3. Фрейдлин, И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — № 3. — С. 4–7.
4. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. — 2007. — № 5. — С. 7–14.
5. Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — М., 2005. — С. 630–641.
6. Ялсут, С.И. Биотерапия опухолей / С.И. Ялсут, Г.П. Потебня. — Киев: Книга-Плюс, 2010. — 472 с.
7. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г.М. Телетаева // Практик. онкология. — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 211–218.

INFLUENCE OF MAGNETIC LASER THERAPY AND HYPOXIA ON CYTOKINE CONCENTRATION DURING RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Parkhomenko L.B., Krutilina N.I.

State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

In our research detected influence of magnetic laser therapy and hypoxia on cytokine concentration during radiotherapy of patients with head and neck cancer. Thus, at use of early medical rehabilitation the decrease of proinflammatory cytokine level and increase of antiinflammatory cytokine level have been detected, in comparison with control group of patients. The best results have been received at the patients with magnetic laser therapy.

Keywords: head and neck cancer, cytokines, magnetic laser therapy, hypoxia, radiotherapy.

Поступила 17.05.2016