

УДК 617.723–006.81.04:612.017.11

Состояние естественной противоопухолевой резистентности организма больных увеальной меланомой малых размеров

С. И. Полякова, д-р мед. наук, Л. Н. Величко, канд. мед. наук, А. В. Богданова, канд. биол. наук, И. В. Цуканова, мл. науч. сотр.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: inna.sister@mail.ru

Вступ. Роль імунних механізмів у розвитку та прогресуванні пухлинного процесу в даний час не викликає жодних сумнівів. Важливим у цьому плані є вивчення стану імунної системи організму хворих на меланому хориоїдеї (МХ) на початковій стадії захворювання, тобто МХ малих розмірів (до 3 мм промінності), що може надати позитивний ефект у реалізації лікувального патоморфозу при застосуванні різних методів лікування.

Мета. Вивчити стан імунної системи організму у хворих МХ малих розмірів в порівнянні з контрольною групою здорових осіб.

Матеріал і методи. Дослідження проведено у 35 хворих УМ малих розмірів, що лікувалися в ДУ «Інститут ГБ і ТТ ім. В. П. Філатова НАМН України» (основна група) і у 44 здорових осіб (контрольна група). Середній вік хворих в основній групі був $(53,9 \pm 12,1)$ років, в контрольній — $(55,4 \pm 11,5)$. В основній групі було 26 жінок (74,3 %) і 9 (25,7 %) чоловіків; в контрольній групі — 26 (59,1 %) і 18 (40,9 %) відповідно.

В обох групах досліджувалися показники клітинної та гуморальної ланок імунітету за загальноприйнятими методиками.

Результати. У хворих МХ малих розмірів більшість показників як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету до початку лікування були вищими, ніж у здорових осіб. Так у хворих МХ на початковій стадії процесу, у порівнянні зі здоровими особами, відзначається статистично значуще підвищення таких показників, як абсолютна кількість лейкоцитів (на 17,5 %, $p = 0,005$), абсолютна кількість Т-лімфоцитів — CD3+ (на 18,6 %, $p = 0,04$), абсолютна кількість цитотоксичних клітин — CD8+ (на 57,9 %, $p = 0,002$), співвідношення імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (на 82,9 %, $p = 0,00002$), імуноглобулінів А (на 30,2 %, $p = 0,003$) і М (на 21,4 %, $p = 0,0007$). При цьому наголошується статистично значуще незначне (на 2,8 %, $p = 0,04$) зниження відносної кількості Т-лімфоцитів CD3+. Це свідчить про те, що на початковій стадії розвитку УМ імунна система пацієнта знаходиться в активному стані. Підвищення абсолютної (на 46,3 %, $p = 0,0004$) і відносної (на 21,5 %, $p = 0,007$) фагоцитарної активності нейтрофілів також свідчить про зростання природної резистентності організму хворих УМ на початковій стадії захворювання.

Висновок. Початкова стадія розвитку увеальної меланоми супроводжується активацією клітинної та гуморальної ланок специфічного імунітету і підвищеною протипухлинною резистентністю організму.

Ключевые слова: меланома хориоидеи малых размеров, клеточный и гуморальный иммунитет, противоопухолевая резистентность организма

Ключові слова: меланома хориоїдеї малих розмірів, клітинний і гуморальний імунітет, протипухлинна резистентність організму

Введение. Увеальная меланома (УМ) относится к тяжелой глазной патологии, которая приводит к потере не только зрительных функций, а в ряде случаев и самого органа зрения — глаза, но и к гибели больного в результате диссеминации опухолевого процесса.

Меланомы хориоидеи (МХ) малых размеров, к которым относят МХ высотой до 3,0–4,0 мм [2,17], составляющие 5–21 % от всех МХ, занимают особое место среди всех УМ [14,16,17]. МХ малых размеров относятся к начальной стадии заболевания. Согласно классификации, к МХ начальной — Т1 стадии заболевания относят МХ, проминирующие

в стекловидное тело до 6 мм и имеющие протяженность основания до 12 мм, при этом среди МХ стадии Т1 выделяют опухоли с проминентностью до 3 мм и протяженностью основания до 12 мм и опухоли с проминентностью от 3 до 6 мм и протяженностью основания до 9 мм. Таким образом, к МХ малых размеров можно отнести опухоли размером до 3 мм. В связи с тем, что МХ малых размеров являются начальной стадией заболевания, своевременное адекватное

ватное лечение обеспечивает не только их высокую местную эффективность, но и лучший прогноз для жизни [1,8,9,15].

Роль иммунных механизмов в развитии и прогрессировании опухолевого процесса в настоящее время не вызывает никаких сомнений. Однако в доступной нам литературе мы не встретили работ по изучению субпопуляционного состава лимфоцитов у больных МХ малых размеров (до 3 мм), а следовательно, не известна зависимость между состоянием иммунной системы у таких больных и реализацией терапевтического эффекта при применении различных методов лечения, в частности — транспупиллярной термотерапии. Вместе с тем доказано влияние иммунной системы на реализацию лечебного эффекта в процессе органосохраняющего комбинированного (фотокоагуляция + бетатерапия) лечения УМ [10,11,13].

Следовательно, важным в этом плане является изучение состояния иммунной системы организма больных МХ на начальной стадии заболевания, что может повлиять на реализацию лечебного эффекта.

Целью данного исследования является изучение состояния иммунной системы организма у больных МХ малых размеров в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 35 больных УМ малых размеров, лечившихся в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» (основная группа) и у 44 здоровых лиц (контрольная группа). Средний возраст больных в основной группе был $(53,9 \pm 12,1)$ лет, в контрольной — $(55,4 \pm 11,5)$. В основной группе было — 26 женщин (74,3 %), мужчин — 9 (25,7 %); в контрольной группе 26 (59,1 %) и 18 (40,9 %) соответственно.

Исследование показателей иммунной системы проводилось в лаборатории иммунологии института по общепринятым методикам [3, 6, 12] и включало определение в периферической крови следующих показателей с помощью моноклональных антител:

- 1) абсолютное содержание лейкоцитов и лимфоцитов, абсолютное и относительное содержание Т-клеток — $CD3^+$;
- 2) абсолютное и относительное содержание Т-хелперов — $CD4^+$;
- 3) абсолютное и относительное содержание Т-супрессоров — $CD8^+$;
- 4) абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов — $CD19^+$;
- 5) абсолютное и относительное содержание НК-клеток — $CD16^+$ [4];
- 6) фагоцитарная активность нейтрофилов [3, 6];
- 7) содержание иммуноглобулинов А, М и G классов [6].

Статистическая обработка материала проведена с использованием статистической программы «Statistic 9».

Результаты и их обсуждение

Данные о состоянии показателей иммунитета у больных МХ и в контрольной группе здоровых лиц представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что у больных МХ малых размеров большинство показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета выше, чем у здоровых лиц. Так у больных МХ на начальной стадии процесса, в сравнении со здоровыми лицами, отмечается статистически значимое повышение таких показателей, как абсолютное количество лейкоцитов (на 17,5 %, $p=0,005$), абсолютное количество Т-лимфоцитов — $CD3^+$ (на 18,6 %, $p=0,04$), абсолютное количество цитотоксических клеток — $CD8^+$ (на 57,9 %, $p=0,002$), соотношение иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$ (на 82,9 %, $p=0,00002$), иммуноглобулинов А (на 30,2 %, $p=0,003$) и М (на 21,4 %, $p=0,0007$). При этом отмечается статистически значимое незначительное (на 2,8 %, $p=0,04$) снижение относительного количества Т-лимфоцитов $CD3^+$. Это свидетельствует о том, что на начальной стадии развития УМ иммунная система пациента находится в активном состоянии. Повышение абсолютной (на 46,3 %, $p=0,0004$) и относительной (на 21,5 %, $p=0,007$) фагоцитарной активности нейтрофилов также свидетельствует о возрастании естественной резистентности организма больных УМ на начальной стадии заболевания.

Известно, что злокачественные опухоли, и в частности, УМ, обладают значительным иммунодепрессивным потенциалом, и по мере их прогрессирования противоопухолевая резистентность организма снижается. Увеличение размеров опухоли приводит к снижению уровня Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-лимфоцитов — хелперов ($CD4^+$). Так, у больных с объемом меланомы свыше 1000 мм³ уровень Т-хелперов снижен до $(31,8 \pm 1,7)$ тыс.кл/мкл [5,7]. Отмечена также корреляция высокой летальности при УМ с низким уровнем $CD3^+$ и $CD4^+$. При этом принадлежность к различным клеточным типам опухоли (веретенноклеточная, смешанная или эпителиоидная) не оказывает существенного влияния на иммунологические реакции у больных УМ [5].

Логично предположить, что на начальной стадии заболевания активность иммунной системы у больных МХ достаточно высока. В связи с этим, изучение состояния иммунной системы при МХ малых размеров в реализации лечебного эффекта, особенно в связи с активным совершенствованием диагностических технологий и соответственно с растущей тенденцией к выявлению МХ на более ранней стадии, весьма актуально.

Вывод

Начальная стадия развития увеальной меланомы сопровождается активацией клеточного и гуморального звеньев специфического иммунитета и повышенной противоопухолевой резистентностью организма.

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей иммунитета у больных меланомой хориоидеи малых размеров и у здоровых лиц (M±SD)

Показатели иммунитета	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=44	F	p
Абсолютное кол-во лейкоцитов (тыс.кл/мкл)	6,46±1,76 ↑	5,50±1,20	8,26	0,005
Абсолютное кол-во лимфоцитов (тыс.кл/мкл)	1248,68±467,63	1116,09±558,34	1,24	0,27
Относительное кол-во лимфоцитов (%)	30,06±7,32	27,89±6,85	4,53	0,18
Абсолютное кол-во Т-лимфоцитов -CD3 ⁺ (тыс.кл/мкл)	1,85±0,59↑	1,56±0,61	4,42	0,04
Относительное кол-во Т-лимфоцитов -CD3 ⁺ (%)	64,63±10,74↓	69,68±10,51	1,84	0,04
Абсолютное кол-во Т-хелперов -CD4 ⁺ (тыс.кл/мкл)	887,57±405,40	806,11±454,62	0,69	0,41
Относительное кол-во Т-хелперов-CD4 ⁺ (%)	46,03±12,27	48,96±12,83	1,05	0,31
Абсолютное кол-во цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8 ⁺ (тыс.кл/мкл)	306,63±120,70↑	194,18±132,54	15,17	0,0002
Относительное кол-во цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8 ⁺ (%)	16,43±5,33	16,50±4,57	0,004	0,95
Соотношение CD4 ⁺ /CD8	3,11±1,37↑	1,70±1,32	21,45	0,00002
СД 19 а	283,14±134,93	233,93±110,70	3,17	0,08
СД19о	15,23±6,25	14,52±4,67	0,33	0,57
Абсолютная фагоцитарная активность нейтрофилов (тыс. кл/мкл)	3015,11±1178,34↑	2060,85±1028,04	13,84	0,0004
Относительная фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	66,29±14,64↑	54,55±21,32	7,71	0,007
Абс. кол-во NK-клеток (CD16 ⁺) (тыс.кл/мкл)	187,83±87,04	171,46±87,15	0,69	0,41
Отн. CD16 ⁺	9,97±2,54	11,40±4,15	3,16	0,08
IgA(0) г/л	2,67±1,16↑	2,05±0,60	9,40	0,003
IgM(0) г/л	1,02±0,26↑	0,84±0,18	12,55	0,0007
IgG(0) г/л	13,42±2,87	13,42±2,91	0,00004	1,00

Примечание: F — коэффициент Фишера, p — уровень значимости различий.

Литература

1. Безруков А. В. Отдаленные результаты лечения увеальных меланом А. В. Безруков // «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения»: материалы всесоюзной конференции, г. Таллин. — 1989. — С. 8—9.
2. Булгакова Е. С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: автореф. Дисс. На соискание ученой степени канд. Мед. Наук: спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / Е. С. Булгакова. — Москва. — 2005 — С. 124.
3. Ваничкин А. А. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека: [метод. Рекомендации] / А. А. Ваничкин, Н. Н. Бушуева, Т. В. Дегтяренко [и др.]. — Одесса. — 1990. — 23 с.
4. Григорян С. С. Клиническая эффективность индукторов интерферона / С. С. Григорян, Ф. И. Ершов // Современные аспекты применения интерферонов. — Москва, 1990. — С. 24.
5. Гусев Г. А. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении злокачественных опухолей органа зрения: Автореф. Дисс. На соискание ученой степени канд. Мед. Наук. : / Г. А. Гусев. — Москва. — 1991. — 25 с.
6. Дегтяренко Т. В. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека: [метод. Рекомендации] / Т. В. Дегтяренко — Одесса, 1990. — 22 с.
7. Зиангирова Г. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза / Г. Г. Зиангирова, В. Р. Лихванцева. — Москва: Последнее слово. — 2003. — 456 с.
8. Изучение метастазирования злокачественных опухолей при локальной УВЧ — гипертермии / Лопатин В. Ф., Деденков А. Н., Ватин О. Е., Ключ В. Е. // Применение гипертермии в онкологии. 1 всесоюзный симпозиум: Тез. Докл. — М., 1986. — С. 122—123.
9. Либман Е. С. Отдаленные результаты лечения увеальных меланом. Сравнительная оценка энуклеации и органосохранных методов лечения / Е. С. Либман, А. Ф. Бровкина, А. В. Безруков // Офтальмол. журнал. — 1989. — № 6. — С. 336—338.
10. Малецкий А. П. Особенности иммунного статуса больных увеальными меланомами в процессе проведения органосохранного лечения / А. П. Малецкий, В. В. Вит, А. А. Ваничкин // Офтальмол. Журн. — 1989. — № 6. — С. 341—345.
11. Малецкий А. П. Прогностическая ценность клинико-иммунологических показателей при проведении органосохранной терапии у больных меланомой хориоидеи / А. П. Малецкий, Л. С. Терентьева, Т. В. Дегтяренко, В. К. Спирко // Офтальмол. журнал. — 2000. — № 4. — С. 30—34.
12. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — Москва: «Медицина», 2000. — С. 338—348.
13. Состояние системы естественной противоопухолевой резистентности у больных увеальной меланомой при проведении органосохранного лечения / Л. Н. Величко, А. П. Малецкий, В. В. Вит, Л. С. Терентьева // Офтальмол. журнал. — 1998. — № 2. — С. 131—138.
14. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocyte choroidal lesions // J. J. Augsburger, R. P. Schro-

- eder, C. Territo [et al.] // Br. J. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 73. — P. 911–917.
15. **Limbourg I.** Transpupillary thermotherapy for treatment of choroidal melanomas / I. Limbourg, S. Legrain, P. De Potter // Bull. Soc. Beige. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 285. — P. 55–64.
16. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma / M. Zehetmayer, K. Kitz, R. Menapace [et al.] // Radiother. Oncol. — 2002. — Vol. 55, N 2. — P. 135–144.
17. **Shields C. L.** Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields // Curr. Opin. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 10, N 3. — P. 197–203.
18. **Shields C. L.** Clinical features of small choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields // Curr. Opin. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 13, N 3. — P. 135–141.

Поступила 07.12.2015