

В.В. Бойко, Е.М. Климова, Л.А. Дроздова, А.Н. Кудревич

Диагностика иммунофизиологических нарушений у больных с местно-распространенными тимоматами при миастении

ГУ "Институт общей и неотложной хирургии АМНУ", г. Харьков

Ключевые слова: иммунофизиологические реакции, местно-распространенные тимоматы

Этиология и патогенез тимоматозависимой миастении ассоциированы с различными альтернативными вариантами иммунофизиологических изменений. Наличие тимомы при миастении определяет особенности клинических проявлений заболевания и низкую эффективность медикаментозной коррекции миастенических нарушений. Успех лечения больных с различными типами тимомы на фоне миастении определяется своевременной дифференциальной диагностикой с последующим выбором тактики лечения и объемом хирургического вмешательства; использованием обоснованной направленной иммунокоррекции и верификацией эффективности лечения и прогноза течения заболевания.

Целью данного исследования было определение фенотипа лейкоцитарных антигенов HLA-DR II класса и их плотности, уровня экспрессии дифференцировочных маркеров лимфоцитов CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, содержания сывороточных цитотоксических факторов, концентрации цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН) и наличия органоспецифических антител к ткани печени, легких, эластину и денатурированной ДНК у больных с различными типами местно-распространенных тимом при миастении для выяснения возможной корреляции между характером иммунофизиологических реакций, типом опухоли тимуса, распространенностью опухолевого процесса и клиническим течением заболевания.

Материалы и методы. Было обследовано 85 больных с различными формами местно-распространенных тимом на фоне нарушения нейротрансмиттерной передачи.

В работе использовали иммунофлюоресцентный метод с применением МКАТ меченых FITC для оценки экспрессии дифференцировочных маркеров лимфоцитов CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, D16⁺, CD19⁺, иммуноферментный метод исследования для определения концентрации цитокинов (интерлейкинов - ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и γ -ИФН) и содержания органоспецифических антител (ОСА) к ткани печени, легких, эластину и денатурированной ДНК, метод световой микроскопии для определения фенотипа лейкоцитарных антигенов HLA-DR II класса и содержания сывороточных цитотоксических факторов, иммуноцитохимический метод.

Результаты и их обсуждение. Иммуноцитохимические методы исследования выявили следующее соотношение типов тимом: лимфоэпителиальная тимом (ЛЭТ) выявлена у 59 % пациентов, эпителиальная (ЭТ) у 24 %, лимфоидная (ЛТ) у 9 % больных и гранулематозная (ГТ) у 8 %. Наличие неинвазивной тимомы наблюдали в 35 % случаев, у 65 % выявлено инвазивный характер опухолевого процесса. Наибольшее изменение исследуемых показателей выявили у больных с 3 и 4 стадией опухолевого процесса, с инвазией в сосуды и соседние органы. Выявили высокую частоту ассоциации местно-распространенных тимом с фенотипами антигенов HLA II класса, а именно DR1, DR3, DR5 и DR7. У 75 % пациентов с ЛТ встречается фенотип HLA-DR1 и HLA-DR5. При ЛЭТ

у 70 % больных выявили лейкоцитарный фенотип HLA-DR3 и HLA-DR7. При ЭТ у большинства пациентов встречается фенотип лейкоцитарных антигенов HLA-DR1 и HLA-DR3. Гранулематозная тимом ассоциирована с фенотипами лейкоцитарных антигенов HLA-DR5 и HLA-DR52. Исследование показателей клеточного иммунитета показало, что у больных с ЛТ CD4⁺ Т-хелперы превышали контрольные значения в 2 раза, уровень CD8⁺ достоверно снижен до $8,3 \pm 2,4$ %, уровень экспрессии CD19⁺ превышал референтные величины в 1,5 раза, а содержание CD16⁺ лимфоцитов повышено до $18,1 \pm 2,3$ %, что выше контрольных значений в 2 раза. У больных с ЛЭТ выявили достоверное повышение экспрессии дифференцировочных рецепторов CD19⁺ и CD16⁺ в 2 раза по сравнению с референтными величинами. Выявили достоверное увеличение CD2⁺ при ЛТ и ГТ в 1,5 раза по сравнению с контрольными величинами. Уровень субпопуляции CD3⁺ Т-лимфоцитов при ЭТ и ЛЭТ снижен и составляет соответственно $35,5 \pm 16,5$ % и $28,3 \pm 12,7$ % при $72,2 \pm 11,4$ % в контрольной группе. Субпопуляция CD4⁺ Т-хелперов значительно снижена при ЛЭТ и ЭТ и составляет соответственно $13,1 \pm 4,3$ % и $15,7 \pm 5,0$ %. Цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты в этих группах больных были также в 2 раза ниже нормы. При ГТ уровень экспрессии субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ не отличается от контрольных значений. У больных с ЛЭТ выявили достоверное многократное увеличение ИЛ-4 - до $623,0 \pm 37,3$ пкг/мл. После тимэктомии у больных с благоприятным течением ИЛ-4 снижался до $5,6 \pm 0,99$ пкг/мл. У пациентов с ЛЭТ и ЭТ после тимомтимэктомии на фоне низкого содержания ИЛ-2 (до 40 пкг/мл) и ИФН- ($37,9$ пкг/мл), при достоверном увеличении концентрации ИЛ-4 и ИЛ-8, велика вероятность развития миастенического криза и рецидива опухолевого роста. При ГТ выявили снижение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6. У больных с ЭТ и ГТ концентрация ИЛ-8 во много раз превышала контрольные значения и составляла $590,9 \pm 67,1$ пкг/мл. У больных с тимоматами выявили достоверное увеличение органоспецифических антител. Референтные величины в среднем не превышали 0,004 ед.Е. При ЛТ выявили значительное повышение антител к денатурированной ДНК до $0,083 \pm 0,006$ ед.Е. У больных с ЛЭТ выявили достоверное увеличение органоспецифических антител к ткани печени - $0,050 \pm 0,003$ ед. Е. Наличие ЭТ коррелировало с достоверным увеличением антител к ткани легких ($0,035 \pm 0,005$ ед. Е) и к эластину ($0,020 \pm 0,001$ ед. Е). Выявили повышение сывороточной цитотоксичности с помощью клеточного биосенсора, которая превышала спонтанный уровень на 40 % при ЛЭТ и на 39 % при ЭТ.

Выводы. Верификация иммунофизиологических изменений при различных типах тимоматозависимой миастении позволяет проводить дифференциальную диагностику тимом, осуществлять выбор тактики лечения, включая удаление тимуса и прогнозировать течение заболевания.